

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 septembre 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/068399 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 295/08, 403/04,
401/04, A61K 31/445, 31/495, C07D 295/14, 295/12,
213/74, 213/79, 213/84, 237/20, 239/42, 241/20, 285/10,
333/42 // (C07D 403/04, 241:00, 237:00)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/00668

(22) Date de dépôt international :

22 février 2002 (22.02.2002)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

01/02431 23 février 2001 (23.02.2001) FR

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US) : CEREP
[FR/FR]; 128, rue Danton, F-92506 Rueil Malmaison (FR).
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75794 Paris
Cedex 16 (FR). INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE
ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)
[FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cedex 13
(FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : NICOLAÏ,
Eric [FR/FR]; 16, rue Alexis Bouvier, F-92500 Rueil Mal-
maison (FR). CURTET, Sophie [FR/FR]; 37, rue Censier,
F-75005 Paris (FR). SICSIC, James [FR/FR]; 25, rue
Madeleine, F-92160 Antony (FR). LEZOULC'H,
Frank [FR/FR]; 8, allée des Acacias, F-92310 Sevres

(FR). FISCHMEISTER, Rodolphe [FR/FR]; 60, route
de Versailles, F-91400 Orsay (FR). LANGLOIS, Michel
[FR/FR]; 70, rue du Lycée, F-92330 Sceaux (FR).
MAILLET, Magali [FR/FR]; 5, Rue Watteau, F-92400
Courbevoie (FR). LAUNAY, Michèle [FR/FR]; 11, rue
Diderot, F-92500 Rueil Malmaison (FR).

(74) Mandataires : BECKER, Philippe etc.; Becker et Asso-
ciés, 35 rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR,
IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US
seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications. sera republiée si des modifications sont
reçues

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: ARYL CARBAMATE DERIVATIVES, PREPARATION AND USE THEREOF

(54) Titre : DERIVES D'ARYLCARBAMATES. PREPARATION ET UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds, the preparation and use, particularly therapeutic, thereof. More specifically, the invention relates to compounds derived from aryl carbamates, the preparation and use thereof, particularly in the field of human and animal health. According to the invention, the compounds are preferably 5-HT₄ serotonergic receptor ligands and can therefore be used in the therapeutic or prophylactic treatment of any disorder involving a 5-HT₄ receptor. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising such compounds, the preparation and use thereof and treatment methods using said compounds.

(57) Abrégé : La présente invention concerne de nouveaux composés, leur préparation et leurs utilisations, notamment thérapeutiques. Elle concerne plus particulièrement des composés dérivés d'arylcaramates, leur préparation et leurs utilisations, notamment dans le domaine de la santé humaine ou animale. Les composés selon l'invention sont préférentiellement des ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄, et sont donc utilisables dans le traitement thérapeutique ou prophylactique de tout désordre impliquant un récepteur 5-HT₄. La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés, leur préparation et leurs utilisations, ainsi que des méthodes de traitement utilisant lesdits composés.

Best Available Copy

WO 02/068399 A1



En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

DERIVES D'ARYLCARBAMATES, PREPARATION ET UTILISATIONS

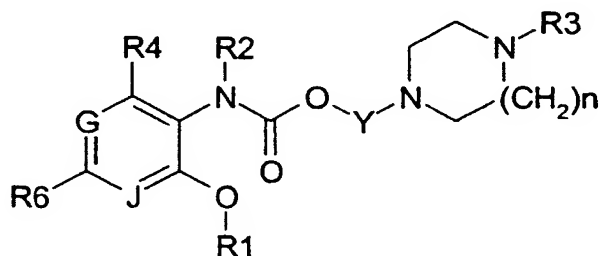
La présente invention concerne de nouveaux composés, leur préparation et leurs utilisations, notamment thérapeutiques. Elle concerne plus particulièrement des composés dérivés d'arylcarbamates, leur préparation et leurs utilisations, notamment dans le domaine de la santé humaine ou animale. Les composés selon l'invention sont préférentiellement des ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄, et sont donc utilisables dans le traitement thérapeutique ou prophylactique de tout désordre impliquant un récepteur 5-HT₄. La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés, leur préparation et leurs utilisations, ainsi que des méthodes de traitement utilisant lesdits composés.

Un grand nombre de processus dépendant de la sérotonine ont été identifiés à ce jour, et de nombreuses molécules agissant au niveau des récepteurs de la sérotonine sont utilisées en thérapeutique humaine. Plus d'une douzaine de récepteurs de la sérotonine ont été identifiés et l'un des plus récents est le récepteur 5-HT₄ (J.Bockaert et al., Trends Pharmacol. Sci., 13, 141, 1992). La présente invention se rapporte à des dérivés d'arylcarbamates de formule générale (I) et leurs sels pharmacologiquement acceptables. Il s'agit préférentiellement de composés capables d'interférer avec les processus dépendant de la sérotonine, encore plus préférentiellement de ligands des récepteurs 5-HT₄, notamment de sérotype humain. L'invention fournit ainsi des méthodes de traitement ou de prophylaxie de tout désordre impliquant un récepteur 5-HT₄. Les composés et compositions selon l'invention peuvent s'avérer utiles pour le traitement prophylactique ou thérapeutique de diverses pathologies telles que :

- divers troubles gastro-intestinaux tels que le reflux gastro-oesophagien pathologique (GERD), le syndrome du côlon irritable, la dyspepsie fonctionnelle, la gastroparésie, les désordres liés à la motilité gastrointestinale, la nausée et la constipation
- des troubles du système nerveux central tels que l'anxiété, la douleur, la schizophrénie, la dépression, les troubles de la mémoire et la démence

- des affections cardiaques telles que la fibrillation auriculaire, l'arythmie et la tachycardie
- des affections génito-urinaires tels que la rétention urinaire, l'incontinence.

5 Un premier objet de l'invention réside dans des composés de formule générale (I) :



Formule (I)

dans laquelle :

- 10 - R_1 représente un groupement alkyle inférieur ou arylalkyle inférieur,
- R_2 représente l'atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,
- R_3 représente un groupement aryle ou un hétérocycle, choisi parmi phényle, naphthyle, thiényl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pirazinyl, ce groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi halogène, alkoxy, cyano, hydroxy, nitro, alkyl, halogénoalkyl, alkylthio, -NHR₈, -NHCOR₈, -NHSO₂R₈, -NHCONR₈R₉,
- 15 - Y représente une liaison ou une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, de 2 à 5 atomes de carbone,
- J représente un groupement C-R₇ ou l'atome d'azote,
- 20 - G représente un groupement C-R₅ ou l'atome d'azote,
- R₄, R₅, R₆ et R₇ pris individuellement représentent l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfoxide, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyle, alkylamino ou dialkylamino,
- 25 - R₈ et R₉ représentent l'atome d'hydrogène, un groupement aryle ou un groupement alkyle inférieur,
- ou, lorsque G ou J ne sont pas l'atome d'azote, les groupements OR₁ et R₇ et/ou les groupements R₆ et R₇ et/ou les groupements R₆ et R₅ et/ou les groupements R₅ et

R_4 peuvent former, pris ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non,

- n est 1 ou 2,

5 lesdits groupes alkyle, alkylène, aryle, arylalkyle, hétérocycle et carboxyalkyle, ainsi que le cycle, pouvant être substitués ou non,

à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle :

10 - Y représente un radical 1-(méthoxyméthyl)éthyl ou 2-hydroxypropyl, R_3 représente un groupe phényl ou 2-methoxyphényl, lorsque R_1 représente un groupement alkyle inférieur, R_2 , R_4 et R_6 représentent un atome d'hydrogène, G et J représentent un groupement CH et n est égal à 1,

ainsi que leurs sels.

15

Selon la présente invention, le terme "alkyle inférieur" désigne plus particulièrement un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant de 1 à 6 atomes de carbone tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, *n*-hexyle. Les groupes en C_1 - C_4 sont préférés. Les groupes méthyle et éthyle sont
20 particulièrement préférés.

Les groupes « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone. On peut notamment citer le radical phényl ou naphthyl.

25

Les groupes "alkylène" au sens de l'invention sont des groupes divalents correspondant aux groupes alkyle tels que définis ci-dessus par enlèvement d'un atome d'hydrogène.

30 Les groupes « alkoxy » correspondent aux groupes alkyle définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther).

Les groupes « alkylthio » correspondent aux groupes alkyle définis ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -S- (thioéther).

35 Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par « halogénoalkyle », on entend un radical alkyle tel que défini ci-dessus dans lequel un ou plusieurs atomes d'hydrogène ont été remplacés par un ou plusieurs atome d'halogène. On peut notamment citer le radical trifluorométhyle.

5

Par « hétéroatome », on entend un atome choisi parmi O, N et S.

Les groupes arylalkyle sont des groupes comprenant un reste aryle tel que défini ci-dessus lié au noyau au moyen d'une chaîne alkylène.

10

Lorsque les groupements OR_1 et R_7 et/ou les groupements R_6 et R_7 et/ou les groupements R_6 et R_5 et/ou les groupements R_5 et R_4 forment ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non, il s'agit de préférence d'un cycle comprenant de 3 à 8 atomes, aromatique ou non, comprenant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes, de préférence 0 à 3. Des exemples préférés de tels cycles sont notamment le benzofurane, dihydrobenzofurane, benzodioxane, benzopyrane, dihydrobenzopyrane, benzodioxole.

15

Par ailleurs, comme indiqué ci-avant, ces différents groupes peuvent porter ou non un ou plusieurs substituants, choisis par exemple parmi halogène, nitro, cyano, trifluorométhyle, carboxy, (C_1-C_6) -alkoxycarbonyle, mono- ou di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyle, aminocarbonyle, mono- ou di- (C_6-C_{12}) -aryl- ou hétéro- (C_2-C_{12}) -arylaminocarbonyle, mono- ou di- (C_6-C_{12}) -aryl- ou hétéro- (C_2-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyle, hydroxy, alkoxy, (C_1-C_6) -alkyle, amino éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi (C_1-C_6) -alkyle, (C_3-C_8) -cycloalkyle, (C_2-C_{12}) -aryle, hétéro- (C_2-C_{12}) -aryle, (C_6-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyle, hétéro- (C_2-C_{12}) -aryl- (C_1-C_6) -alkyle, (C_1-C_7) -alcanoyle, cyclo- (C_3-C_8) -alcanoyle, (C_6-C_{12}) -aroyle, ou (C_6-C_{12}) -aryl- (C_1-C_7) -alcanoyle.

20

25

Les composés de la présente invention présentent une excellente sélectivité pour le récepteur 5-HT₄ par rapport aux autres sous types de récepteurs 5-HT et en particulier par rapport au récepteur 5-HT₃. Par exemple, le composé 2-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]éthyl-N-(2-méthoxyphényl) carbamate (63) présente un K_i de 5 nM sur le récepteur 5-HT₄ et aucune activité jusqu'à la concentration de 1 μ M sur les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃, 5-HT_{5A}, 5-HT₆ et 5-HT₇.

30

En outre, de manière avantageuse, les composés de la présente invention ne présentent pas d'effets secondaires, comme des complications graves cardiovasculaires, contrairement à d'autres ligands connus 5-HT₄ ou 5-HT₃, comme le Cisapride.

5 Des composés préférés au sens de l'invention sont des composés de formule (I) ci-dessus dans laquelle :

- R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle, et/ou
- R₃ représente un groupe aryle ou hétérocycle à 6 atomes, éventuellement substitué, contenant de préférence un ou deux atomes d'azote, ou un groupement phényle
10 éventuellement substitué, et/ou
- n = 1 et/ou
- Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence linéaire, et/ou
- R₂ est un atome d'hydrogène, et/ou
- R₄ est un atome d'hydrogène, et/ou
- 15 - R₆ est un atome d'hydrogène, et/ou
- G est un groupe CH, et/ou
- J est un groupe CH.

20 Une sous famille préférée au sens de l'invention est représentée par les composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle. Comme illustré dans les exemples, de tels dérivés au sens de l'invention présentent des propriétés avantageuses comme ligands des récepteurs 5-HT₄.

25 Une famille particulièrement préférée est celle dans laquelle R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle.

30 Une autre catégorie particulière de composés selon l'invention est représentée par les composés de formule générale I dans laquelle R₃ représente un hétérocycle à 6 atomes, éventuellement substitué, contenant un ou deux atomes d'azote ou un groupement phényle éventuellement substitué.

Selon une variante particulièrement préférée, l'invention a pour objet les composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle et R₃ représente un groupement phényle éventuellement substitué.

Selon une autre variante particulièrement préférée, l'invention a pour objet les composés de formule (I) dans laquelle R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle et R₃ un hétérocycle à 6 atomes, éventuellement substitué, contenant un ou deux atomes d'azote.

5

Une famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-avant, et les sous-familles indiquées ci-avant, dans lesquels R₂ est un atome d'hydrogène, et/ou R₄ est un atome d'hydrogène, et/ou R₆ est un atome d'hydrogène, encore plus préférentiellement dans lesquels deux au moins des groupes R₂, R₄ et R₆ sont un atome d'hydrogène, encore plus préférentiellement dans lesquels les trois groupes R₂, R₄ et R₆ représentent chacun un atome d'hydrogène.

10

Une autre famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-avant, et les sous-familles indiquées ci-avant, dans lesquels G est le groupe CH et/ou J est le groupe CH, plus préférentiellement dans lesquels G et J représentent chacun le groupe CH.

15

Une autre famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-avant, et les sous-familles indiquées ci-avant, dans lesquels n égal 1.

20

Une autre famille particulière selon l'invention est représentée par les composés de formule générale (I) tels que définis ci-avant, et les sous-familles indiquées ci-avant, dans lesquels Y est une chaîne alkylène de 2 ou 3 atomes de carbone, de préférence non ramifiée.

25

Comme indiqué, les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de sels d'addition basiques ou acides, préférentiellement compatibles avec un usage pharmaceutique.

30

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique, camphorique, etc. Parmi les bases

pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif, l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine et la *tert*-butylamine.

Des exemples spécifiques de composés préférés au sens de l'invention sont notamment les composés :

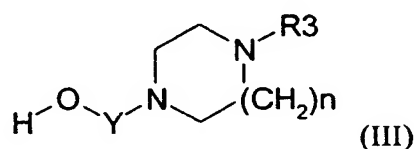
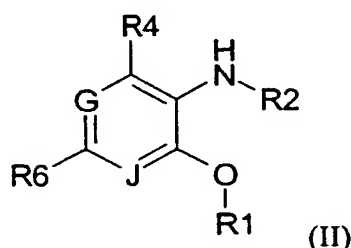
- 2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 15
- 2-[4-(3-méthylphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 21
- 2-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 24
- 2-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 25
- 10 3-[4-(4-fluorophényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 38
- 3-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 40
- 3-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 41
- 3-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 42
- 3-[4-(4-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 43
- 15 3-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 44
- 3-[4-(6-méthyl-3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 48
- 2-(4-phénylpipérazino)éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 49
- 2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 51
- 2-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 62
- 20 2-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 64
- 2-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 65
- 3-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 83

tels que décrits dans les exemples, ainsi que leurs sels, notamment les composés 15, 24, 25, 38, 40, 41, 49.

Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon les techniques connues de l'homme du métier. La présente invention décrit à cet égard différentes voies de synthèse, qui sont illustrées sur les figures 1-5 et dans les exemples, et peuvent être mises en œuvre par l'homme du métier, comme indiqué dans les exemples. Les composés de départ peuvent être obtenus dans le commerce ou synthétisés selon des procédés habituels. Il est entendu que la présente demande n'est pas limitée à une voie de synthèse particulière, et s'étend à d'autres procédés permettant la production des composés indiqués. A titre d'exemple, les composés de formule (I) peuvent être synthétisés soit en phase liquide selon

les schémas 1-4 (Figures 1-4), soit en synthèse parallèle sur support solide selon le schéma 5 (Figure 5).

- 5 Selon un objet particulier, l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (III) :



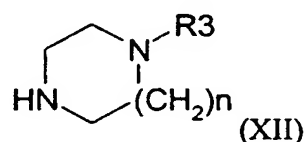
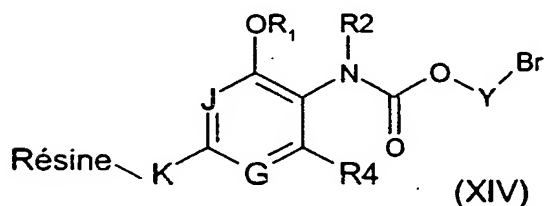
- 10 dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R6, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant, en présence d'un réactif donneur de carbonyle, de préférence le système (Boc)₂O/DMAP, et on récupère le produit obtenu. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 1).
- 15 Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (III) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R6, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant, dans un système CXCl₂/pyridine, et on récupère le produit obtenu. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par
- 20 exemple neutre, typiquement un solvant aprotique (Voir figure 2).

- Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (XVI) et un produit de formule (XVII), dans lesquelles les
- 25 groupes R1, R2, R3, R4, R6, Y, J, G et n ont la même signification que ci-avant, et on récupère le produit obtenu. La réaction est avantageusement réalisée en présence de Et₂O (Voir figure 3).

- Un autre objet particulier de l'invention réside dans un procédé de préparation d'un
- 30 composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (XVIII) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R6, Y,

J, G et n ont la même signification que ci-avant, et on récupère le produit obtenu. La réaction est avantageusement réalisée dans un solvant, par exemple CH₃CN ou dioxane (Voir figure 4).

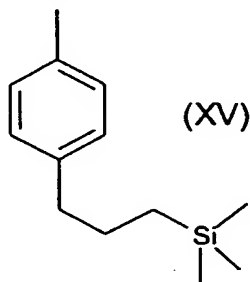
- 5 Selon une autre variante, l'invention concerne un procédé de préparation d'un composé tel que défini ci-avant, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (XIV) avec un produit de formule (XII) :



10

dans lesquelles les groupes R₁, R₂, R₃, R₄, Y, J, G et n ont la même signification que donnée ci-avant et K est un groupe espaceur, en présence de DIEA, et en ce que l'on libère le produit obtenu par clivage chimique.

- 15 De manière plus spécifique, le groupe espaceur K répond à la formule (XV) ci-dessous :



le produit ayant alors la structure du composé de formule (XI).

- 20 Par ailleurs, le procédé comprend avantageusement la préparation du composé de formule (XIV) (ou de formule (XI)) selon le schéma réactionnel présenté sur la figure 5.

- Un autre objet de la présente invention concerne toute composition pharmaceutique comprenant un composé tel que défini ci-avant. Il s'agit avantageusement d'une composition pharmaceutique pour le traitement ou la prophylaxie des maladies dans
25 lesquelles un récepteur 5-HT₄ est impliqué, par exemple le récepteur 5-HT_{4e}. Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont utilisables notamment pour le

traitement ou la prophylaxie de troubles gastro-intestinaux, de troubles du système nerveux central, d'affections cardiaques ou d'affections génito-urinaires.

5 L'invention concerne également l'utilisation d'un composé tel que défini ci-avant pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la mise en œuvre d'une méthode de traitement ou de prophylaxie du corps humain ou animal.

10 L'invention concerne également une méthode de traitement d'une pathologie dans laquelle un récepteur 5-HT4 est impliqué, comprenant l'administration à un sujet, notamment humain, d'une dose efficace d'un composé ou d'une composition pharmaceutique tels que définis ci-avant.

15 Les compositions pharmaceutiques selon l'invention comprennent avantageusement un ou plusieurs excipients ou véhicules, acceptables sur le plan pharmaceutique. On peut citer par exemple des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations (liquides et/ou injectables et/ou solides) sont notamment la méthylcellulose, 20 l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc. Les compositions peuvent être formulées sous forme de suspension injectable, de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on 25 utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

30 Les composés ou compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être injectés par voie systémique ou orale, de préférence systémique, comme par exemple par voie intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du

patient, de la pathologie, du mode d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0.1 µg et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 10 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 10 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, les compositions
5 selon l'invention peuvent comprendre, en outre, d'autres agents ou principes actifs.

D'autres aspects et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

10 Légende des Figures

Figure 1 : Schéma de Synthèse 1 de composés selon l'invention. Y, G, J et les groupes R1-R9 ont les mêmes définitions que précédemment.

Figure 2 : Schéma de Synthèse 2 de composés selon l'invention. Y, G, J et les groupes R1-
15 R9 ont les mêmes définitions que précédemment.

Figure 3 : Schéma de Synthèse 3 de composés selon l'invention. Y, G, J et les groupes R1-R9 ont les mêmes définitions que précédemment.

Figure 4 : Schéma de Synthèse 4 de composés selon l'invention. Y, G, J et les groupes R1-R9 ont les mêmes définitions que précédemment.

20 Figure 5 : Schéma de Synthèse 5 de composés selon l'invention. Y, G, J et les groupes R1-R9 ont les mêmes définitions que précédemment.

Matériel et méthodes :

25 Les composés de l'invention ont été obtenus en utilisant des méthodes de synthèse organique et de synthèse parallèle classiques.

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur un spectromètre AC-200-Brücker. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm avec le tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les symboles, m, s, sl, d, t, q, quint., dd, td, etc signifient respectivement
30 multiplet, singulet, singulet large, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, doublé dédoublé, triplet dédoublé. Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 841 (pastilles de KBr) ou sur un appareil Bruker vector 22 à transformée de Fourier.

Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler.

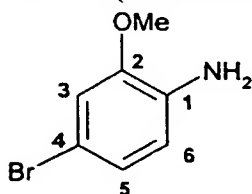
Les spectres de HPLC ont été réalisés sur un appareil Shimadzu SCL10A et une colonne Uptisphère UP50DB-5m C18 (4.6 x50 mm) avec un débit de 4 ml/mn et à la longueur d'onde de 220 nm.

Les analyses de HPLC/MS ont été réalisées sur un spectromètre Plateform LC Micromass (colonne TSK gel super ODS 4.6 mm ID x 5 cm, débit 2.75 ml/min, gradient : 100% de A à 100% de B en 3 min , plateau de 100% de B 1 min, solvant A = eau/0.05% acide trifluoroacétique et solvant B= acétonitrile / eau / acide trifluoroacétique 80/20/0.05).

Sauf mention contraire les produits utilisés pour la préparation des composés de formule (I) sont commerciaux et ont été utilisés sans purification préliminaire. Les protocoles expérimentaux ci dessous sont nullement limitatifs et sont donnés à titre d'illustration. Sauf mention contraire, les pourcentages donnés sont exprimés en poids.

Exemple 1 : 4-bromo-2-méthoxyaniline 2

On dilue à température ambiante 3,4 ml (30 mmol, 1,25 éq) de 2-méthoxyaniline dans 10 ml d'acide acétique. On ajoute alors goutte à goutte sur environ 1h00 1,2 ml (24 mmol, 0,8 éq) de brome dissous dans 10 ml d'acide acétique. On peut observer la formation d'un précipité violet. Dès que l'addition du brome est terminée on filtre le bromhydrate sur Büchner, rince avec de l'acide acétique. Le solide est alors repris dans un mélange H₂O/CH₂Cl₂. On additionne un léger excès de KOH en pastilles, extrait la phase aqueuse par du CH₂Cl₂ et sèche enfin la phase organique sur MgSO₄. Après concentration sous pression réduite on obtient une huile brune que l'on purifie par chromatographie sur colonne (éluant CH₂Cl₂). Le produit attendu (3,46 g) est une huile incolore (rdt 57%).



C₇H₈BrNO
M = 202,06 g/mol

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 6,89 (dd, J_o = 8,7 Hz, J_m = 2,03 Hz, 1H, CH₍₅₎); 6,87 (sl, 1H, CH₍₃₎); 6,57 (dd, J_o = 8,7 Hz, J_p = 1,96 Hz, 1H, CH₍₆₎); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,76 (sl, 2H, NH₂).

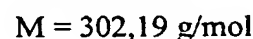
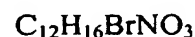
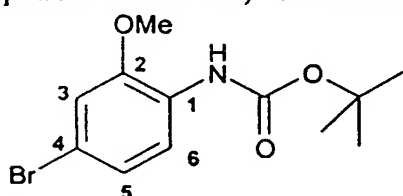
RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 147,9 (C₂); 135,6 (C₁); 123,7 (C₅); 115,8 (C₆); 113,7 (C₃); 109,4 (C₄); 55,7 (OCH₃).

Analyse élémentaire :

	Calc.	Exp.
% C	41,61	41,48
% H	3,99	3,90
% N	6,93	6,85

Exemple 2 : *tert*-butyl N-(4-bromo-2-méthoxyphényl)carbamate 4

Dans un monocol de 250 ml placé sous atmosphère inerte on dissout 6,4 g (31,7 mmol) de 4-bromo-2-méthoxyaniline 2 et 7,6 g (34,9 mmol, 1,1 éq) de (Boc)₂O dans 80 ml de THF anhydre. On chauffe alors au reflux du THF durant 15h00. Le milieu est ensuite refroidi, le solvant évaporé. Le résidu est repris par du CH₂Cl₂, lavé par une solution aqueuse saturée en NaHCO₃ (3x). La phase organique est séchée sur MgSO₄. L'huile brune obtenue après concentration sous vide est purifiée par chromatographie sur colonne (éluant éther de pétrole/AcOEt 9:1). On obtient 9,6 g de 4 sous forme d'une huile incolore (rdt 100%).



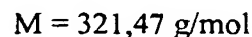
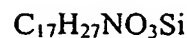
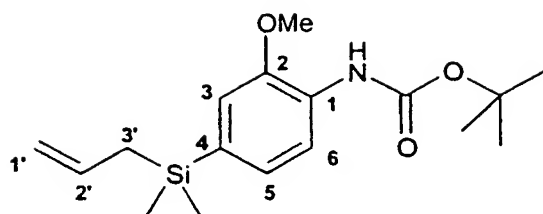
10 **RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) :** 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H, CH₍₆₎); 7,07 - 6,94 (m, 3H, NH, CH₍₃₎, CH₍₅₎); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 1,52 (s, 9H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 152,5 (CO₂); 148,1 (C₂); 127,4 (C₁); 123,8 (C₅); 119,1 (C₆); 114,3 (C₄); 113,4 (C₃); 80,5 (C(CH₃)₃); 55,9 (OCH₃); 28,3 (3C, CH₃).

15 Exemple 3 : *tert*-butyl N-{4-[allyl(diméthyl)silyl]-2-méthoxyphényl}carbamate 6

A 2,4 g (20,6 mmol, 1,2 éq) d'hydruide de potassium 35% mis en suspension dans 70 ml de THF anhydre sous atmosphère d'argon sont ajoutés, à température ambiante et goutte à goutte, 5,2 g (17,2 mmol) de *tert*-butyl N-(4-bromo-2-méthoxyphényl)carbamate 4 dilués dans 60 ml de THF anhydre. On laisse agiter 10 mn avant de refroidir ce mélange à -78°C.

20 Une fois la température atteinte on additionne par l'intermédiaire d'une canule 23,5 ml (35,3 mmol, 2,05 éq) de *tert*-butyllithium 1,5 M dans l'hexane dilués dans 50 ml de THF anhydre et préalablement refroidis à -78°C. On laisse la réaction évoluer pendant 20 mn à -78°C avant d'ajouter 6,2 ml (41,3 mmol, 2,4 éq) d'allyl(chloro)diméthylsilane en une fois. On laisse alors la température évoluer jusqu'à -10°C puis hydrolyse le milieu avec un peu d'eau. On ajoute ensuite 90 ml d'AcOEt puis lave la phase organique avec H₂O (3x 90 ml), une solution 1M de NaHSO₄ (2x 90 ml), puis une solution aqueuse saturée en NaCl (1x 90 ml), et enfin sèche sur MgSO₄. Après concentration sous vide on obtient une huile orangée qui est purifiée par chromatographie sur colonne (éluant éther de pétrole/AcOEt 9:1) pour conduire à 4,28 g d'une huile incolore (rdt 77%).

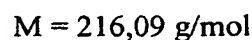
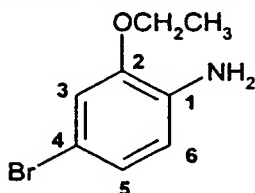


RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,05 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(6)}$); 7,12 (sl, 1H, NH); 7,08 (dd, $J = 8 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(5)}$); 6,94 (d, $J = 1,2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(3)}$); 5,78 (ddt, $J = 16,9 \text{ Hz}$, $J = 10,1 \text{ Hz}$, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(2')}$); 4,86 (m, 2H, $\text{CH}_{2(1')}$); 3,88 (s, 3H, OCH_3); 1,74 (dt, $J = 8,1 \text{ Hz}$, $J = 1,2 \text{ Hz}$, 2H, CH_2Si); 1,52 (s, 9H, CH_3); 0,26 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

- 5 **RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) :** 152,6 (CO_2); 146,9 (C_2); 134,7 (C_2); 131,7 (C_4); 128,9 (C_1); 126,7 (C_5); 117,4 (C_6); 114,3 (C_3); 113,2 ($\text{C}_{1'}$); 80,3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 55,5 (OCH_3); 28,8 (CH_3); 23,8 (C_3); -3,4 ($2\text{C}, \text{CH}_3\text{Si}$).

Exemple 4 : 4-bromo-2-éthoxyaniline 3

- 10 On ajoute goutte à goutte, sur environ 1h00, 3 ml (58,4 mmol) de brome dissous dans 20 ml d'acide acétique à 7,8 ml (60 mmol, 1,03 éq) de 2-éthoxyaniline diluée dans 20 ml d'acide acétique. Une fois l'addition du brome terminée, on filtre le précipité formé sur Büchner et le rince avec un peu d'acide acétique. Le bromhydrate est repris dans H_2O , on ajoute 5 g (90 mmol, 1,5 éq) de KOH en pastilles et extrait avec du CH_2Cl_2 . On sèche la
- 15 phase organique sur MgSO_4 et évapore le solvant. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur colonne (éluant CH_2Cl_2 /pentane 9:1) pour donner 7,52 g du produit attendu sous forme d'une huile brune (rdt 58%).

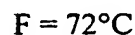
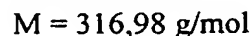
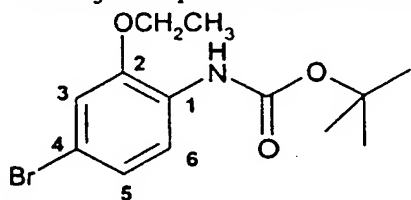


- RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) :** 6,89 (dd, $J_o = 8,6 \text{ Hz}$, $J_m = 2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(5)}$); 6,87 (sl, 1H, $\text{CH}_{(3)}$); 6,57 (dd, $J_o = 8,6 \text{ Hz}$, $J_p = 2 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(6)}$); 4,02 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH_2O); 3,56 (sl, 2H, NH_2); 1,43 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 3H, CH_3).
- 20

Exemple 5 : tert-butyl N-(4-bromo-2-éthoxyphényl)carbamate 5

- La réaction entre 7,2 g (33,3 mmol) de 4-bromo-2-éthoxyaniline 3 et 8 g (36,6 mmol, 1 éq) de $(\text{Boc})_2\text{O}$ dans 90 ml de THF anhydre dans les conditions décrites pour la synthèse de 4
- 25 conduit, après purification par chromatographie sur colonne (éluant éther de pétrole/AcOEt

9:1), à 10,5 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs après cristallisation de l'huile jaune-pâle obtenue dans du pentane (rdt 100%).

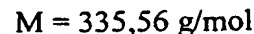
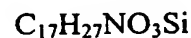
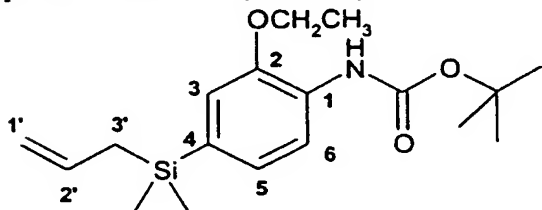


RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 7,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H, $\text{CH}_{(6)}$); 7,03 (dd, $J = 8,6$ Hz, $J = 2$ Hz, 1H, $\text{CH}_{(5)}$); 6,98 (sl, 1H, NH); 6,92 (d, $J = 2$ Hz, 1H, $\text{CH}_{(3)}$); 4,06 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CH_2O); 1,52 (s, 9H, CH_3); 1,45 (t, $J = 7$ Hz, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 152,5 (CO_2); 147,4 (C_2); 127,4 (C_1); 123,7 (C_5); 119,1 (C_6); 114,4 (C_4); 113,3 (C_3); 80,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 64,5 (CH_2O); 28,3 (3C, CH_3); 14,7 (CH_3).

Exemple 6 : *tert*-butyl N-{4-[allyl(diméthyl)silyl]-2-éthoxyphényl}carbamate **7**

- 10 La réaction entre 5,3 g (16,8 mmol) de *tert*-butyl N-(4-bromo-2-éthoxyphényl)carbamate **5**, 2,4 g (20,16 mmol, 1,2 éq) d'hydruure de potassium 35%, 20,2 ml (34,4 mmol, 2,05 éq) de *tert*-butyllithium 1,5 M dans l'hexane et 6 ml (40,3 mmol, 2,4 éq) d'allyl(chloro)diméthylsilane selon le mode opératoire décrit pour le composé **6** conduit, après 2 purifications successives par chromatographie sur colonne (éluant éther de pétrole/AcOEt 9:1), à 3,3 g d'une huile incolore (rdt 58%).



RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,02 (d, $J = 8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{(6)}$); 7,10 (sl, 1H, NH); 7,06 (d, $J = 8$ Hz, 1H, $\text{CH}_{(5)}$); 6,93 (s, 1H, $\text{CH}_{(3)}$); 5,78 (ddt, $J = 16,6$ Hz, $J = 10,2$ Hz, $J = 8,1$ Hz, 1H, $\text{CH}_{(2')}$); 4,89 - 4,83 (m, 2H, $\text{CH}_{2(1')}$); 4,12 (q, $J = 7$ Hz, 3H, CH_2O); 1,74 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H, $\text{CH}_{2(3')}$); 1,54 (s, 9H, CH_3); 1,46 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3); 0,25 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$).

- 20 RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 152,6 (CO_2); 146,2 (C_2); 134,8 ($\text{C}_{2'}$); 131,5 (C_4); 129 (C_1); 127 (C_5); 118 (C_6); 115,5 (C_3); 113 ($\text{C}_{1'}$); 80 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 65 (CH_2O); 28,5 (3C, CH_3); 24 (C_3); 15 (CH_3); -3,4 (2C, CH_3Si).

Exemple 7 : *tert*-butyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate greffé sur support solide **8**

- 25 Dans un tricol de 500 ml placé sous atmosphère d'argon on dissout 6 g (18,7 mmol, 1,7 éq) de *tert*-butyl N-{4-[allyl(diméthyl)silyl]-2-méthoxyphényl}carbamate **6** dans 84 ml de

THF anhydre. On additionne alors 33,6 ml (16,8 mmol, 1,5 éq) d'une solution 0,5 M de 9-BBN dans du THF anhydre. On laisse la réaction évoluer à température ambiante et sous argon pendant 5h00. On ajoute ensuite 0,4 g (0,33 mmol, 3% éq) de Pd(PPh₃)₄, 9 ml (1,7 éq) d'une solution aqueuse 2 M de Na₂CO₃, et 2,8 g (11 mmol) de résine bromopolystyrène (substituée ~ 4mmol/g). Le ballon est enveloppé dans une feuille d'aluminium et chauffé au reflux du THF. Au bout de 40h00, on rajoute 0,4 g (0,33 mmol, 3% éq) de catalyseur Pd(PPh₃)₄ et on laisse encore réagir au reflux du THF pendant 24h00. Le mélange est alors refroidi à température ambiante, puis on laisse décanter avant de filtrer la résine sur Büchner. Celle-ci est lavée successivement avec du THF (4x30 ml), une solution de sel de sodium de l'acide diéthylthiocarbamique dilué à 1% dans du DMF (4x30 ml), un mélange THF/H₂O 1:1 (4x30 ml), puis H₂O (2x30 ml), MeOH (2x30 ml), DMF (2x30 ml), MeOH (2x30 ml), 3x[3x30 ml CH₂Cl₂, 3x30ml MeOH] et enfin séchée sous vide (dessiccateur). On obtient 5,2 g d'une poudre orange-clair (rdt 70%).

IR (KBr, cm⁻¹) : 1730 (CO)

Analyse élémentaire :

	Calc.	Exp.
% N	2,8	1,95

Exemple 8 : *tert*-butyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate greffé sur support solide 9

Dans un tricol de 500 ml placé sous atmosphère d'argon on mélange 8 g (23,8 mmol, 1,7 éq) de *tert*-butyl N-{4-[allyl(diméthyl)silyl]-2-éthoxyphényl}carbamate 7 à 100 ml de THF anhydre. On additionne alors 42,8 ml (21,4 mmol, 1,5 éq) d'une solution 0,5 M de 9-BBN dans du THF anhydre. On laisse la réaction évoluer à température ambiante et sous argon pendant 4h00. On ajoute ensuite 0,5 g (0,42 mmol, 3% éq) de Pd(PPh₃)₄, 12 ml (1,7 éq) d'une solution aqueuse 2 M de Na₂CO₃, et 3,5 g (14 mmol) de résine bromopolystyrène (substituée ~ 4mmol/g). Le ballon est enveloppé dans une feuille d'aluminium et chauffé au reflux du THF. Au bout de 40h00, on rajoute 0,5 g (0,42 mmol, 3% éq) de catalyseur Pd(PPh₃)₄ et on laisse encore réagir au reflux du THF pendant 24h00. Le mélange est alors refroidi à température ambiante, on laisse le mélange décanter avant de filtrer la résine sur Büchner. Celle-ci est lavée successivement avec du THF (4x40 ml), une solution de sel de sodium de l'acide diéthylthiocarbamique dilué à 1% dans du DMF (4x40 ml), un mélange THF/H₂O 1:1 (4x40 ml), puis H₂O (2x40 ml), MeOH (2x40 ml), DMF (2x40 ml), MeOH (2x40 ml), 3x[3x40 ml CH₂Cl₂, 3x40ml MeOH] et enfin séchée sous vide (dessiccateur). On obtient 5,86 g d'une poudre orange-pâle (rdt 80%).

IR (cm⁻¹) : 1729 (CO)

Analyse élémentaire :

	Calc.	Exp.
--	-------	------

% N	2,76	2,23
-----	------	------

Exemple 9 : 2-méthoxyaniline greffée sur support solide 10

On fait réagir 1 g (2 mmol) de *tert*-butyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate (~2 mmol/g) greffé sur support solide 8 avec 1,2 g (8 mmol, 4 équ) de B-chlorocatécholborane en solution 0,2 M dans du CH₂Cl₂ anhydre. On laisse agiter à température ambiante et sous argon pendant 10 mn. On additionne alors 16 ml d'eau et laisse agiter encore 20 mn. La résine est ensuite filtrée sur fritté, et rincée successivement avec une solution de NaOH 10% (60 ml), H₂O, DMF, MeOH, CH₂Cl₂, MeOH. Après séchage de la résine (dessiccateur) on obtient 0,8 g d'une poudre brune (rdt 98%).

10 **IR (KBr, cm⁻¹)** : disparition de la bande CO à 1730 cm⁻¹

Analyse élémentaire :

	Calc.	Exp.
% N	2,24	2,21

Exemple 10 : 2-éthoxyaniline greffée sur support solide (11)

La réaction entre 1,2 g (1,4 mmol) de *tert*-butyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate (~1,2 mmol/g) greffé sur support solide 9 et 0,87 g (5,66 mmol, 4 équ) de B-chlorocatécholborane en solution dans 0,2 M dans du CH₂Cl₂ anhydre selon le mode opératoire décrit précédemment conduit, après filtration et lavage à 1 g d'une poudre brune (rdt 95%).

IR (cm⁻¹) : disparition de la bande CO à 1729 cm⁻¹

Analyse élémentaire :

	Calc.	Exp.
% N	1,88	1,78

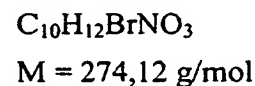
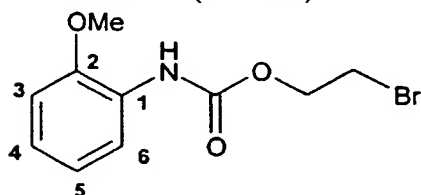
20 **Exemple 11 : Coupure du *tert*-butyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate greffé sur support solide (8)**

On fait réagir 0,35 g de *tert*-butyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate (théoriquement ~2mmol/g) condensé sur support solide 8 avec 0,5 ml (7 mmol, 10 équ) d'une solution 20% de TFA/CH₂Cl₂ à température ambiante pendant 1h00. La résine est alors filtrée sur fritté et rincée avec du CH₂Cl₂ et du MeOH. Le filtrat est ensuite concentré sous vide, repris dans du CH₂Cl₂, lavé avec une solution aqueuse saturée en NaHCO₃. Après séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant on obtient 31,1 mg de 2-méthoxyaniline caractérisée par RMN ¹H et comparée au produit commercial (rdt 36%). Un contrôle IR de la résine a montré que la coupure n'était pas totale (présence d'une bande carbonyle à 1729 cm⁻¹). La

résine a alors été remise en réaction avec 10 équivalents d'une solution 20% de TFA/CH₂Cl₂ pendant 15h00 à température ambiante. Après un traitement identique, on a obtenu 13,8 mg de 2-méthoxyaniline pure (rdt global 52%).

5 Exemple 12 : 2-bromoéthyle N-(2-méthoxyphényl)carbamate (12)

Dans un bicol de 50 ml placé sous atmosphère d'argon on solubilise 1, 5 g (7 mmol, 1,4 éq) de (Boc)₂O dans 5 ml de CH₂Cl₂ anhydre. On ajoute alors 61 mg (0,5 mol, 10% éq) de DMAP dissous dans 5 ml de CH₂Cl₂ anhydre puis 0,56 ml (5 mmol) de 2-méthoxyaniline goutte à goutte. On laisse agiter 20 mn à température ambiante avant d'ajouter 0,5 ml (7 mmol, 1,4 éq) de 2-bromoéthanol dilué dans 5 ml de CH₂Cl₂ anhydre. On laisse évoluer 30 mn à température ambiante puis environ 20h00 au reflux du dichlorométhane. Le milieu est ensuite refroidi puis concentré sous vide. Le solide rose-foncé obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant CH₂Cl₂) pour donner 1,33 g d'une huile incolore (rdt 95%).



15 RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H, CH₆); 7,32 (sl, 1H, NH); 7,02 - 6,84 (m, 3H, CH₃, CH₄, CH₅); 4,47 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂O); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 3,57 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂Br).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 152,6 (CO); 147,6 (C₂); 127,2 (C₁); 123 (C₄); 121 (C₆); 118,2 (C₅); 110 (C₃); 64,4 (CH₂O); 55,6 (OCH₃); 29,1 (CH₂Br).

20 CPG (tR, mn, 70°C, 20°C/mn) : 6,92.

Analyse élémentaire :

	Calc.	Exp.
% C	43,82	43,71
% H	4,41	4,52
% N	5,11	5,02

2-bromoéthyle N-(2-méthoxyphényl)carbamate (12)

La réaction entre 0,15 g (~0,17 mmol) de résine 2-méthoxyaniline 10 (~1,11 mmol/g), 0,25 g (1,2 mmol, 7 éq) de (Boc)₂O, 0,1 g (0,9 mmol, 5 éq) de DMAP, et 85 µl (1,2 mmol, 7 éq) de 2-bromoéthanol dans 6 à 8 ml de CH₂Cl₂ à température ambiante pendant 16h00 selon le mode opératoire décrit à l'exemple 12, conduit, après filtration et lavage de la résine, à

une poudre orangée. Le clivage de la résine s'effectue dans 2 ml de TFA pendant 2h00 à température ambiante. Après filtration et lavage de la résine avec du CH_2Cl_2 et du MeOH, le filtrat est concentré sous vide. On obtient 27,3 mg d'une huile brune (rdt brut 66%). La composition du mélange brut est analysée par CPG. On obtient, entre autres, les différents produits suivants : 2-méthoxyphénylaniline (15%), isocyanate intermédiaire (7%), 2-chloroéthyle N-(2-méthoxyphényl)carbamate (5,2%) et 2-bromoéthyle N-(2-méthoxyphényl)carbamate **12** (59,4%).

CPG/MS (tR, mn, 90°C, 30 s, 10°C/mn, 220 °C ; IE 70 eV) : 5,62 (2-méthoxyaniline, M = 123), 6,07 (isocyanate, M = 149), 14,00 (2-chloroéthyle N-(2-méthoxyphényl)carbamate, M = 229) et 15,24 (**12**).

Exemple 13: Préparation d'une librairie de carbamates de formule (I) dans laquelle $R_1 = \text{OEt}$, $Y = (\text{CH}_2)_m$, $m=2$ ou 3, $G=J=\text{CH}$, $n=1$

- 15 Une masse moyenne de 90 mg de résine 2-éthoxyaniline **11** (~1,8 mmol/g) est pesée dans 48 réacteurs en polypropylène qui sont placés sur le bloc de réaction fixé sur un agitateur orbitalaire *Innova 2100* commercialisé chez Fisher.

Première étape : formation des carbamates greffés sur résine

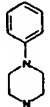
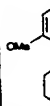

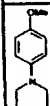
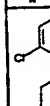

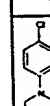
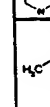
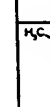
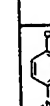


- 20 On distribue dans chacun des réacteurs 4 ml d'une solution préparée à partir de 14,85 g (0,28 mol/l, 7 équ) de $(\text{Boc})_2\text{O}$ et 5,94 g (0,20 mol/l, 5 équ) de DMAP dissous dans 240 ml de CH_2Cl_2 . Le bloc réactionnel est alors agité pendant 30 mn. On rajoute enfin dans les 24 premiers réacteurs (matrice 1 à 24) 2 ml d'une solution de 3,32 ml (0,56 mol/l, 7 équ) de 2-bromoéthanol dilués dans 70 ml de CH_2Cl_2 , et dans les 24 derniers (matrice 25 à 48) 2 ml d'une solution de 3,55 ml (0,56 mmol/l, 7 équ) de 3-bromopropanol dilués dans 70 ml de CH_2Cl_2 . Le bloc réactionnel est alors remis sous agitation pendant 16h00 à température ambiante. On filtre les résines puis les rince trois fois de suite avec une succession de trois solvants : DMF, MeOH, CH_2Cl_2 (4 ml/réacteur à chaque fois). On laisse la résine sécher à l'air libre.

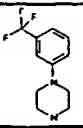
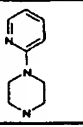
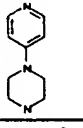
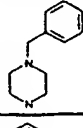
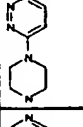
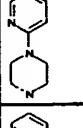
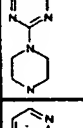
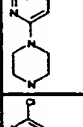
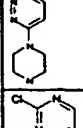
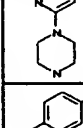
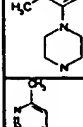

30

Deuxième étape : réaction de N-alkylation

On distribue dans chacun des réacteurs 1,5 ml d'une solution de pipérazine correspondante (1,6 mmol, 10 équ) préparée préalablement par dissolution de la quantité à peser dans 3,3 ml

de CH_2Cl_2 . Un léger excès de chaque solution est préparé. La liste des pipérazines utilisées ainsi que la quantité mise en réaction est donnée dans le tableau suivant

Structure	PM	Quantité (g)
	162,24	0,578
	192,26	0,685
	192,26	0,685
	192,26	0,685
	196,68	0,700
	196,68	0,700
	196,68	0,700
	176,26	0,628
	176,26	0,628
	176,26	0,628
	180,23	0,642
	180,23	0,642

	230,23	0,820
	163,22	0,581
	163,22	0,581
	176,26	0,628
	164,21	0,585
	164,21	0,585
	164,21	0,585
	164,21	0,585
	198,66	0,708
	198,66	0,708
	190,29	0,678
	178,24	0,635

On ajoute ensuite 125 μ l (4,5 eq) de DIEA dans chaque réacteur et laisse agiter pendant 40h00 à température ambiante. On filtre alors les résines puis les rince trois fois de suite

avec une succession de trois solvants : DMF, MeOH, CH₂Cl₂ (4 ml/réacteur à chaque fois).
On laisse la résine sécher à l'air libre.

Coupure

- 5 La coupure s'effectue dans 2 ml de TFA/réacteur à température ambiante pendant 2h00.
On filtre, rince les résines avec 2x 2ml de CH₂Cl₂, concentre les filtrats sous vide.

Extraction en milieu basique

- 10 Les 48 mélanges sont individuellement repris dans 8 ml d'un mélange CH₂Cl₂/H₂O 1:1 dans des cartouches Whatman de 12 ml munies d'un filtre en PTFE. La phase organique est filtrée (= phase organique A), la phase aqueuse est lavée avec 4 ml de CH₂Cl₂. On ajuste alors le pH de la phase aqueuse à pH basique par addition d'une solution aqueuse saturée en Na₂CO₃. La phase aqueuse est ensuite extraite avec du CH₂Cl₂ (1x 4ml puis 1x 2ml). Les 48 filtrats (= 48 phases organiques B) sont concentrés sous vide.

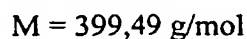
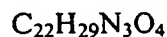
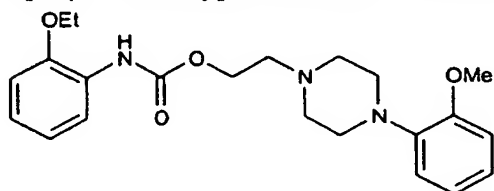
15

Purification sur résine échangeuse de cations

- 20 La résine échangeuse de cations utilisée est une résine BCX conditionnée par Bodhan (Mettler-Toledo) sous forme de cartouches SPE de 1g. La résine est tout d'abord lavée avec 2x 3 ml de MeOH (conditionnement). Le mélange brut, dissous dans 1 ml de MeOH et ajusté à pH = 9 avec une solution aqueuse 1 M de NaOH, est ensuite déposé sur la petite colonne de résine (chargement). La colonne est alors lavée avec 2x 3 ml de MeOH (lavage). Le dérivé pipérazinique est enfin décroché par élution avec 3 ml d'une solution NH₄OH/MeOH 2 M (élution). Ce dernier filtrat est concentré sous vide.

- 25 Les composés de formule (I) obtenus sont décrits et caractérisés de la manière suivante :

2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 14



Quantité : 2,2 mg (rdt 3%)

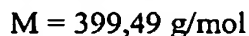
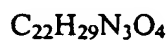
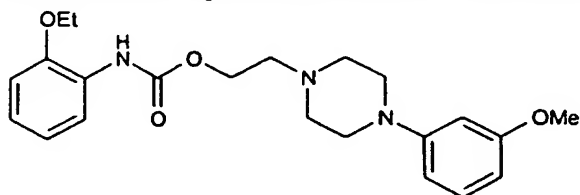
HPLC : t = 2,45 mn

30 MS : 400,68 (MH⁺)

pureté HPLC : 85%

2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 15

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.

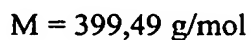
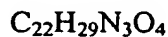
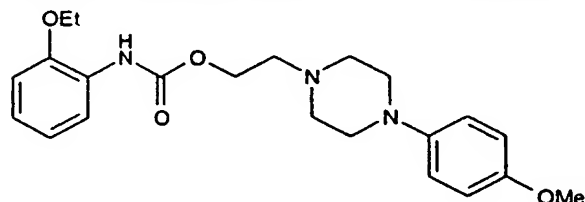


5 **Quantité : 6,8 mg (rdt 10%)**

HPLC : t = 2,64 mn

MS : 400,51 (MH⁺)

pureté HPLC : 94%

10 2-[4-(4-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 16

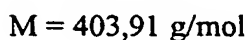
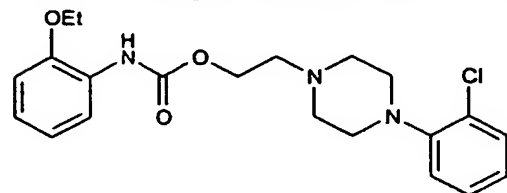
Quantité : 3,4 mg (rdt 5%)

HPLC : t = 2,39 mn

MS : 400,68 (MH⁺)

pureté HPLC : 86%

15

2-[4-(2-chlorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 17

Quantité : 1,7 mg (rdt 2%)

HPLC : t = 2,64 mn

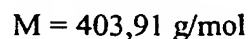
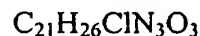
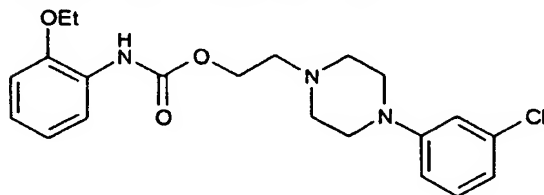
MS : 404,63 (MH⁺)

20

pureté HPLC : 77%

2-[4-(3-chlorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 18

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



Quantité : 8,5 mg (rdt 13%)

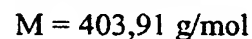
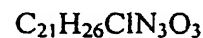
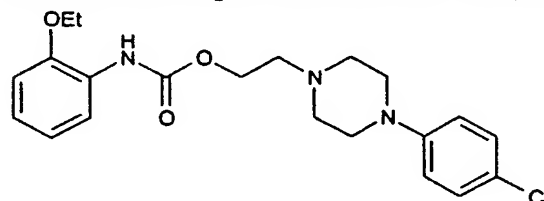
HPLC : t = 2,85 mn

5 **MS :** 404,46 (MH⁺)

pureté HPLC : 96%

2-[4-(4-chlorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 19

10 Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit finalement au composé attendu.



Quantité : 7,3 mg (rdt 11%)

HPLC : t = 2,85 mn

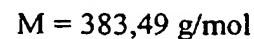
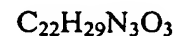
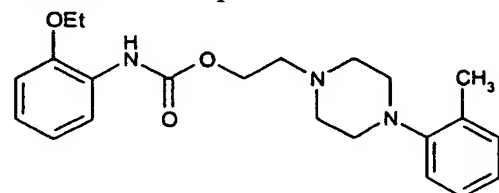
MS : 404,47 (MH⁺)

pureté HPLC : 85%

15

2-[4-(2-méthylphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 20

20 Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit finalement au composé attendu.

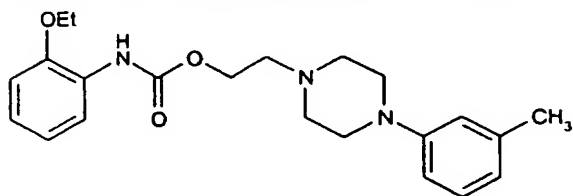


Quantité : 7,1 mg (rdt 11%)

20 **HPLC :** t = 2,83 mn

MS : 384,51 (MH⁺)

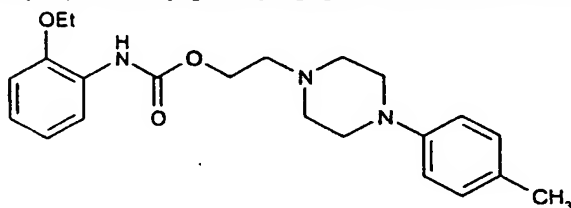
pureté HPLC : 74%

2-[4-(3-méthylphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 21 $C_{22}H_{29}N_3O_3$ $M = 383,49 \text{ g/mol}$

Quantité : 3,8 mg (rdt 6%)

HPLC : $t = 2,73 \text{ mn}$ 5 MS : 384,59 (MH^+)

pureté HPLC : 93%

2-[4-(4-méthylphényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 22 $C_{22}H_{29}N_3O_3$ $M = 383,49 \text{ g/mol}$

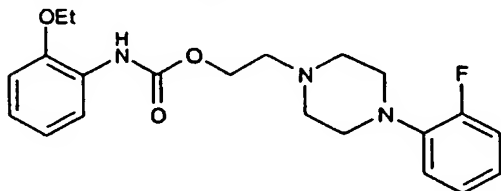
Quantité : 3,2 mg (rdt 5%)

10 HPLC : $t = 2,76 \text{ mn}$ MS : 384,60 (MH^+)

pureté HPLC : 56%

2-[4-(2-fluorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 23

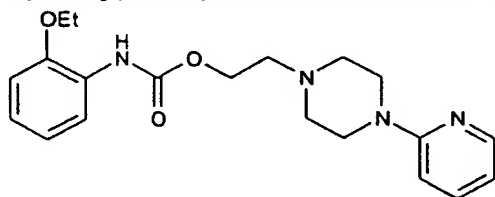
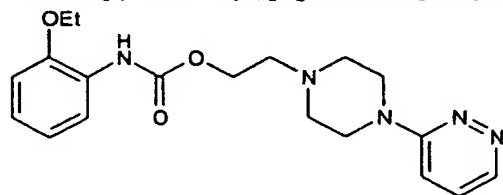
15 Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/ NH_4OH 8:2:0,2) conduit finalement au composé attendu.

 $C_{21}H_{26}FN_3O_3$ $M = 387,46 \text{ g/mol}$

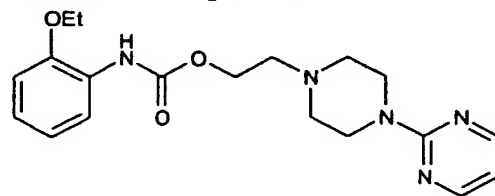
Quantité : 10,2 mg (rdt 16%)

HPLC : $t = 2,63 \text{ mn}$ MS : 388,49 (MH^+)

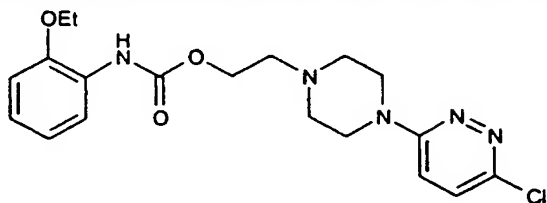
20 pureté HPLC : 93%

2-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 24 $C_{20}H_{26}N_4O_3$ $M = 370,46 \text{ g/mol}$ **Quantité : 7,6 mg (rdt 12%)****HPLC : t = 1,81 mn****MS : 371,56 (MH⁺)****5 pureté HPLC : 55%****2-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 25** $C_{19}H_{25}N_5O_3$ $M = 371,44 \text{ g/mol}$ **Quantité : 4,3 mg (rdt 7%)****HPLC : t = 1,83 mn****10 MS : 372,55 (MH⁺)****pureté HPLC : 27%****2-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 26**

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis
15 AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.

 $C_{19}H_{25}N_5O_3$ $M = 371,44 \text{ g/mol}$ **Quantité : 10,1 mg (rdt 16%)****HPLC : t = 2,26 mn****MS : 372,49 (MH⁺)****pureté HPLC : 94%****20****2-[4-(6-chloro-3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 27**

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.

 $C_{19}H_{24}ClN_5O_3$ $M = 405,89 \text{ g/mol}$

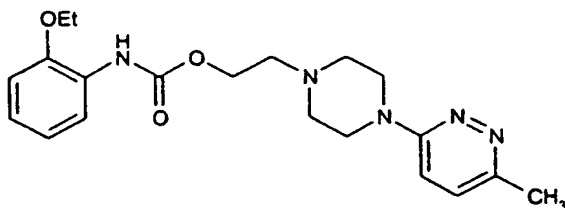
Quantité : 6,8 mg (rdt 10%)

HPLC : t = 2,27 mn

5 **MS :** 406,47 (MH⁺)

pureté HPLC : 89%

2-[4-(6-méthyl-3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 28

 $C_{20}H_{27}N_5O_3$ $M = 385,47 \text{ g/mol}$

10 **Quantité :** 7 mg (rdt 11%)

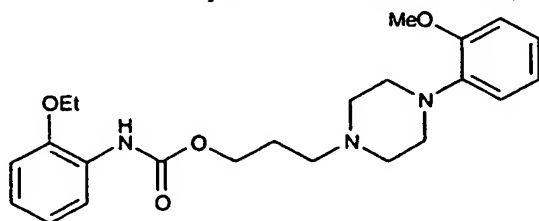
HPLC : t = 2,13 mn

MS : 386,58 (MH⁺)

pureté HPLC : 61%

15 **3-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 29**

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.

 $C_{23}H_{31}N_3O_4$ $M = 413,52 \text{ g/mol}$

Quantité : 14,7 mg (rdt 22%)

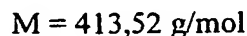
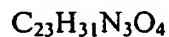
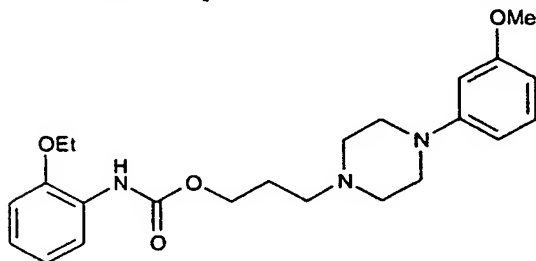
HPLC : t = 2,57 mn

20 **MS :** 414,55 (MH⁺)

pureté HPLC : 100%

3-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 30

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



5 **Quantité : 11,5 mg (rdt 17%)**

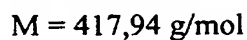
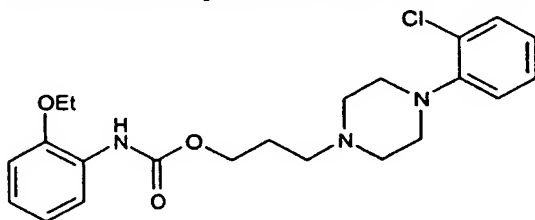
HPLC : t = 2,62 mn

MS : 414,55 (MH⁺)

pureté HPLC : 98%

10 **3-[4-(2-chlorophényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 31**

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



Quantité : 14,1 mg (rdt 20%)

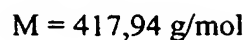
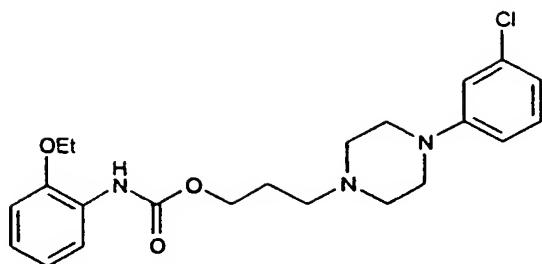
HPLC : t = 2,79 mn

15 **MS : 418,50 (MH⁺)**

pureté HPLC : 94%

3-[4-(3-chlorophényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 32

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis
20 AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



Quantité : 13,3 mg (rdt 19%)

HPLC : t = 2,83 mn

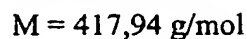
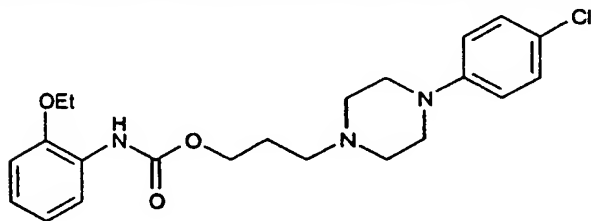
MS : 418,51 (MH⁺)

pureté HPLC : 100%

5

3-[4-(4-chlorophényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 33

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



Quantité : 10 mg (rdt 14%)

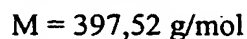
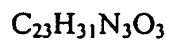
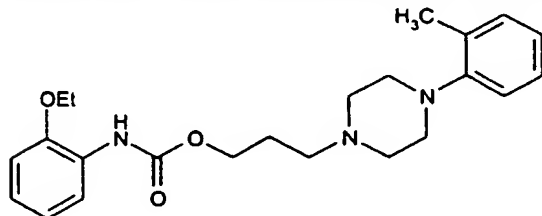
10 **HPLC : t = 2,87 mn**

MS : 418,50 (MH⁺)

pureté HPLC : 94%

3-[4-(2-méthylphényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 34

15 Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



Quantité : 7,2 mg (rdt 11%)

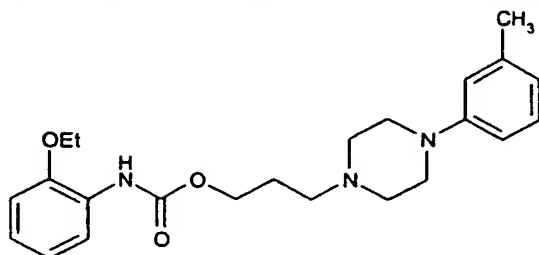
HPLC : t = 2,87 mn

MS : 398,55 (MH⁺)

pureté HPLC : 100%

3-[4-(3-méthylphényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 35

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis
5 AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



C₂₃H₃₁N₃O₃

M = 397,52 g/mol

Quantité : 10,7 mg (rdt 16%)

HPLC : t = 2,80 mn

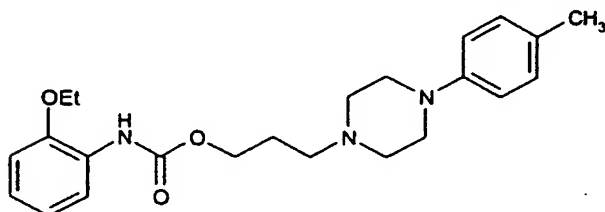
MS : 398,55 (MH⁺)

pureté HPLC : 95%

10

3-[4-(4-méthylphényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 36

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis
AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



C₂₃H₃₁N₃O₃

M = 397,52 g/mol

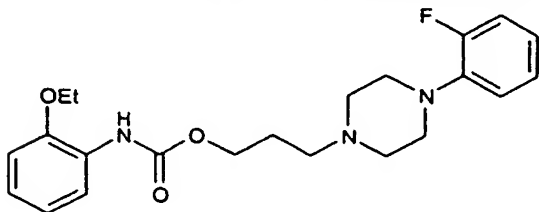
Quantité : 8,7 mg (rdt 13%)

15 HPLC : t = 2,77 mn

MS : 398,56 (MH⁺)

pureté HPLC : 90%

3-[4-(2-fluorophényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 37



C₂₂H₂₈FN₃O₃

M = 401,49 g/mol

Quantité : 1 mg (rdt 1%)

HPLC : t = 2,71 mn

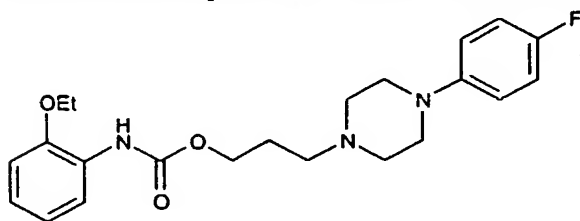
MS : 402,57 (MH⁺)

pureté HPLC : 44%

5

3-[4-(4-fluorophényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 38

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



C₂₂H₂₈FN₃O₃

M = 401,49 g/mol

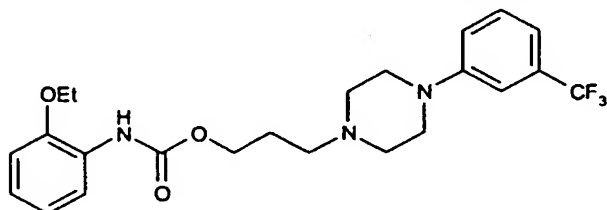
Quantité : 11,9 mg (rdt 18%)

10 **HPLC :** t = 2,66 mn

MS : 402,53 (MH⁺)

pureté HPLC : 82%

3-{4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazino}propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 39



C₂₃H₂₈F₃N₃O₃

M = 451,49 g/mol

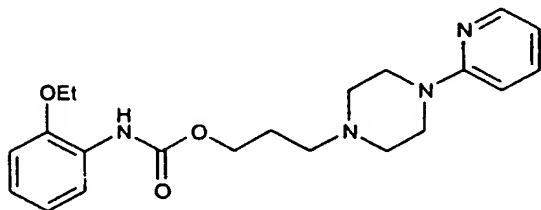
15 **Quantité :** 50,5 mg (rdt 69%)

HPLC : t = 2,87 mn

MS : 452,52 (MH⁺)

pureté HPLC : 85%

20 **3-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 40**



C₂₁H₂₈N₄O₃

M = 384,48 g/mol

Quantité : 6 mg (rdt 9%)

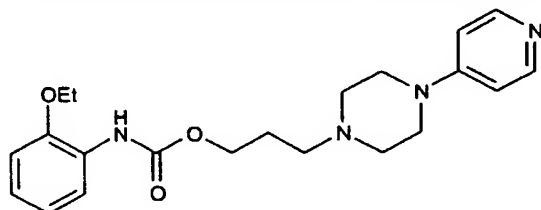
HPLC : t = 1,98 mn

MS : 385,56 (MH⁺)

pureté HPLC : 100%

5

3-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 41



C₂₁H₂₈N₄O₃

M = 384,48 g/mol

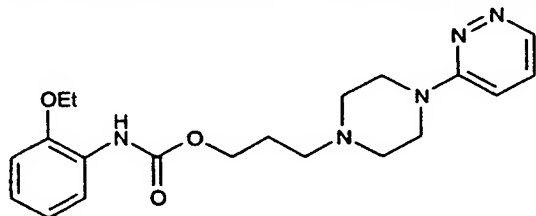
Quantité : 8,7 mg (rdt 14%)

HPLC : t = 1,90 mn

MS : 385,56 (MH⁺)

10 pureté HPLC : 100%

3-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 42



C₂₀H₂₇N₅O₃

M = 385,47 g/mol

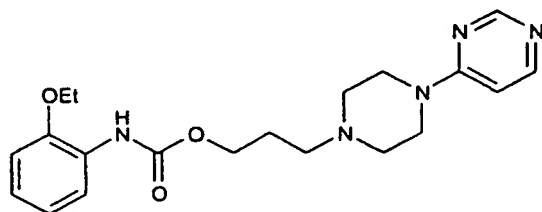
Quantité : 6,1 mg (rdt 9%)

HPLC : t = 1,94 mn

15 MS : 386,56 (MH⁺)

pureté HPLC : 96%

3-[4-(4-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 43



C₂₀H₂₇N₅O₃

M = 385,47 g/mol

Quantité : 8,5 mg (rdt 13%)

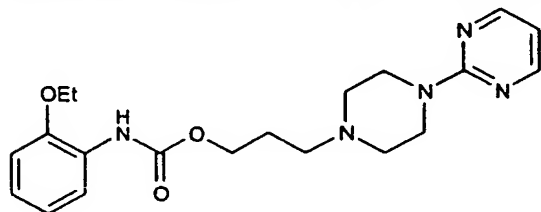
20 HPLC : t = 1,86 mn

MS : 386,55 (MH⁺)

pureté HPLC : 100%

3-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 44

- 5 Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



C₂₀H₂₇N₅O₃

M = 385,47 g/mol

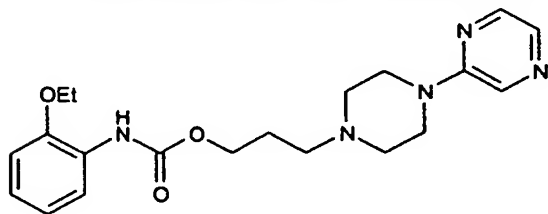
Quantité : 16,9 mg (rdt 27%)

HPLC : t = 2,27 mn

MS : 386,52 (MH⁺)

- 10 pureté HPLC : 97%

3-[4-(2-pyrazinyl)pipérazino] propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 45



C₂₀H₂₇N₅O₃

M = 385,47 g/mol

Quantité : 2,3 mg (rdt 3%)

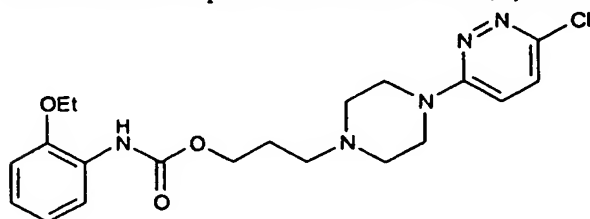
HPLC : t = 2,19 mn

- 15 MS : 386,55 (MH⁺)

pureté HPLC : 79%

3-[4-(6-chloro-3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 46

- 20 Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



C₂₀H₂₆ClN₅O₃

M = 419,91 g/mol

Quantité : 10,7 mg (rdt 15%)

HPLC : t = 2,32 mn

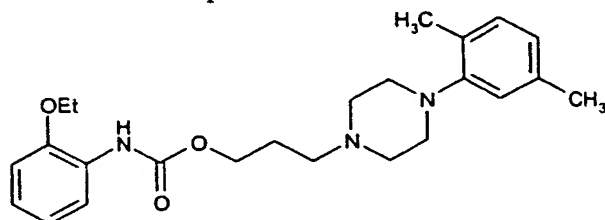
MS : 420,50 (MH⁺)

pureté HPLC : 100%

5

3-[4-(2,5-diméthylphényl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 47

Une purification sur colonne de gel de silice (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2 puis AcOEt/éther de pétrole/NH₄OH 8:2:0,2) conduit au composé attendu.



$C_{24}H_{33}N_3O_3$

M = 411,55 g/mol

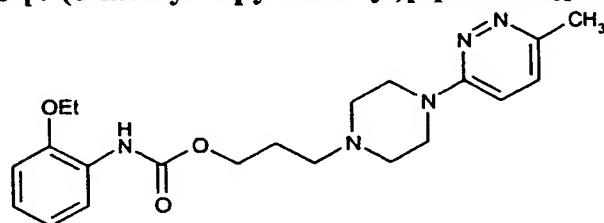
Quantité : 7,5 mg (rdt 11%)

10 **HPLC : t = 3,02 mn**

MS : 412,58 (MH⁺)

pureté HPLC : 85%

3-[4-(6-méthyl-3-pyridaziny]pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 48



$C_{21}H_{29}N_5O_3$

M = 399,50 g/mol

15 **Quantité : 7,7 mg (rdt 11%)**

HPLC : t = 1,88 mn

MS : 400,58 (MH⁺)

pureté HPLC : 100%

20 **Exemple 14 : Préparation d'une librairie de carbamates de formule (I) dans laquelle**

R₁ = OMe, Y = (CH₂)_m, m=2 ou 3, G=J=CH, n=1

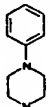
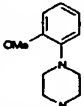
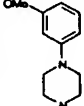
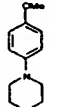
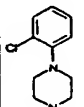
Une masse moyenne de 90 mg de résine 2-méthoxyaniline **10** (~1,3 mmol/g) est pesée dans 44 réacteurs en polypropylène qui sont placés sur le bloc de réaction fixé sur l'agitateur orbitalaire.

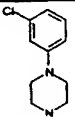
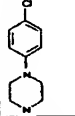
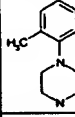
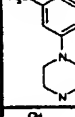
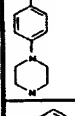
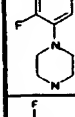
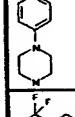
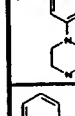
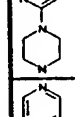
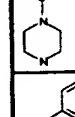
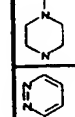

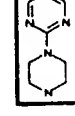
5 Première étape : formation des carbamates

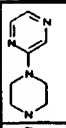
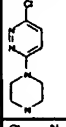
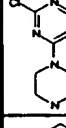
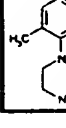
On distribue dans chacun des réacteurs 4 ml d'une solution préparée à partir de 9,82 g (0,20 mol/l, 7 équ) de $(\text{Boc})_2\text{O}$ et 3,93 g (0,14 mol/l, 5 équ) de DMAP dissous dans 220 ml de CH_2Cl_2 . Le bloc réactionnel est alors agité pendant 30 mn. On rajoute enfin dans les 22 premiers réacteurs 2 ml d'une solution de 4,8 ml (82 mmol/l, 14 équ) de 2-bromoéthanol dilués dans 70 ml de CH_2Cl_2 , et dans les 22 derniers 2 ml d'une solution de 5,2 ml (82 mmol/l, 14 équ) de 3-bromopropanol dilués dans 70 ml de CH_2Cl_2 . Le bloc réactionnel est alors remis à agiter pendant 28h00 à température ambiante. L'agitation est ensuite stoppée. On filtre les résines puis les rince trois fois de suite avec une succession de trois solvants : DMF, MeOH, CH_2Cl_2 (4 ml/réacteur à chaque fois). On laisse la résine sécher à l'air libre.

Deuxième étape : réaction de N-alkylation

On distribue dans chacun des réacteurs 1,2 ml d'une solution de pipérazine correspondante (1,2 mmol, 10 équ) préparée préalablement. La liste et la quantité mise en réaction pour les pipérazines utilisée est donnée dans le tableau suivant :

Structure	PM	Quantité (g)
	162,24	0,417
	192,26	0,494
	192,26	0,494
	192,26	0,494
	196,68	0,506

	196,68	0,506
	196,68	0,506
	176,26	0,453
	176,26	0,453
	176,26	0,453
	180,23	0,463
	180,23	0,463
	230,23	0,592
	163,22	0,420
	163,22	0,420
	176,26	0,453
	164,21	0,422
	164,21	0,422

	164,21	0,422
	198,66	0,511
	198,66	0,511
	190,29	0,489

On ajoute ensuite 75 μ l (3,5 eq) de DIEA dans chaque puits et laisse agiter pendant 40h00 à température ambiante. On filtre alors les résines puis les rince trois fois de suite avec une succession de trois solvants : DMF, MeOH, CH_2Cl_2 (4 ml/réacteur à chaque fois). On laisse la résine sécher à l'air libre.

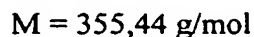
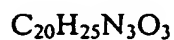
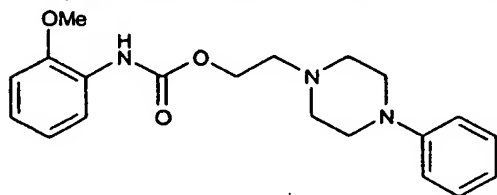
Coupure

La coupure s'effectue dans 2 ml de TFA / réacteur à température ambiante pendant 2h00.

- 10 On filtre, rince les résines avec 2x 2ml de CH_2Cl_2 , concentre les filtrats. Chaque filtrat est alors repris dans 1 ml de MeOH, le pH est ajusté à 9 avec une solution aqueuse 1 M de NaOH. Les mélanges sont alors purifiés sur résine échangeuse de cations selon le protocole décrit précédemment. Les 44 filtrats récupérés dans des tubes préalablement tarés sont concentrés sous vide (Génévac) et analysés en HPLC/MS avant d'être pesés.

15

2-(4-phénylpipérazino)éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 49

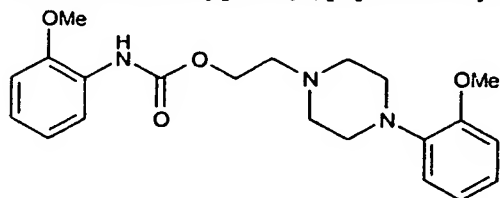
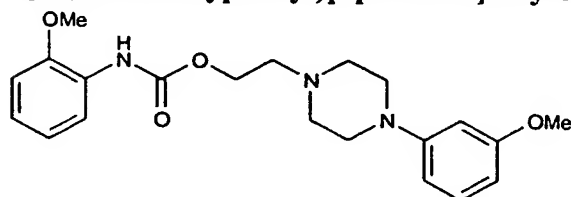
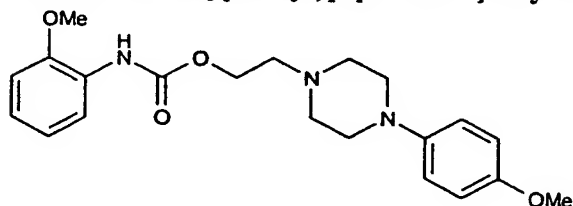


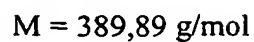
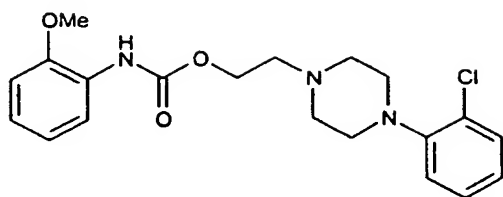
Quantité : 4,4 mg (rdt 10%)

HPLC : t = 2,41 mn

MS : 356,46 (MH^+)

20 **pureté HPLC :** 85%

2-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 50 $C_{21}H_{27}N_3O_4$ $M = 385,47 \text{ g/mol}$ **Quantité : 3,5 mg (rdt 7%)****HPLC : t = 2,44 mn****5 MS : 386,49 (MH⁺)****pureté HPLC : 99%****2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 51** $C_{21}H_{27}N_3O_4$ $M = 385,47 \text{ g/mol}$ **Quantité : 2,8 mg (rdt 6%)****10 HPLC : t = 2,46 mn****MS : 386,49 (MH⁺)****pureté HPLC : 92%****2-[4-(4-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 52** $C_{21}H_{27}N_3O_4$ $M = 385,47 \text{ g/mol}$ **15 Quantité : 7,9 mg (rdt 17%)****HPLC : t = 2,39 mn****MS : 386,49 (MH⁺)****pureté HPLC : 88%****20 2-[4-(2-chlorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 53**



Quantité : 5,6 mg (rdt 12%)

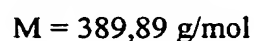
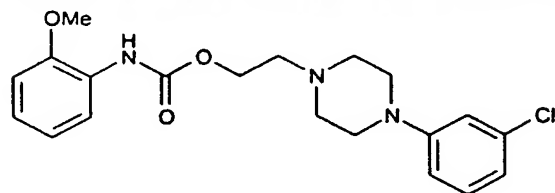
HPLC : $t = 2,62 \text{ mn}$

MS : 390,44 (MH^+)

pureté HPLC : 97%

5

2-[4-(3-chlorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 54



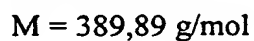
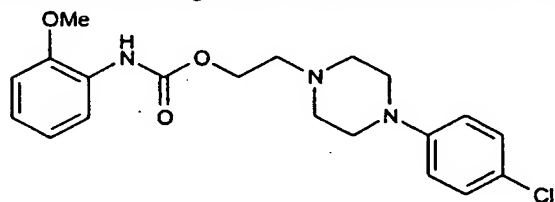
Quantité : 3,1 mg (rdt 6%)

HPLC : $t = 2,70 \text{ mn}$

MS : 390,44 (MH^+)

10 pureté HPLC : 91%

2-[4-(4-chlorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 55



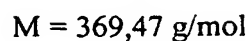
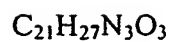
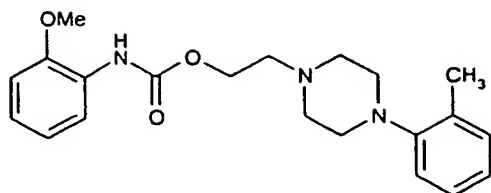
Quantité : 6,4 mg (rdt 14%)

HPLC : $t = 2,69 \text{ mn}$

15 MS : 390,44 (MH^+)

pureté HPLC : 78%

2-[4-(2-méthylphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 56



Quantité : 8,4 mg (rdt 19%)

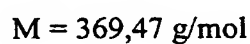
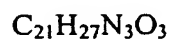
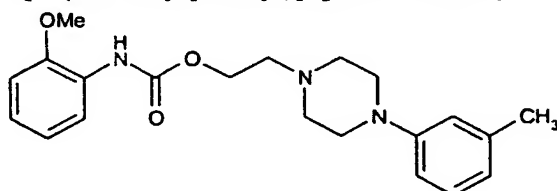
HPLC : t = 2,61 mn

MS : 370,49 (MH^+)

pureté HPLC : 84%

5

2-[4-(3-méthylphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 57



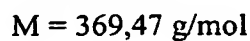
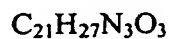
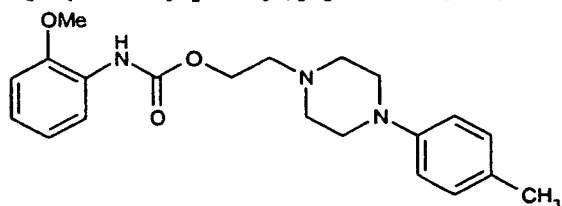
Quantité : 4,1 mg (rdt 9%)

HPLC : t = 2,59 mn

MS : 370,50 (MH^+)

10 **pureté HPLC :** 93%

2-[4-(4-méthylphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 58



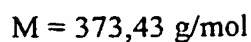
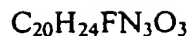
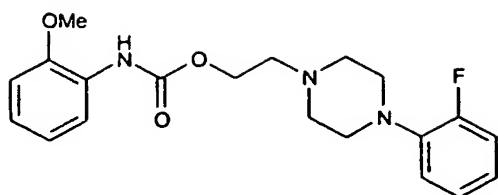
Quantité : 4,8 mg (rdt 11%)

HPLC : t = 2,61 mn

15 **MS :** 370,50 (MH^+)

pureté HPLC : 88%

2-[4-(2-fluorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 59



Quantité : 4,8 mg (rdt 11%)

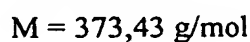
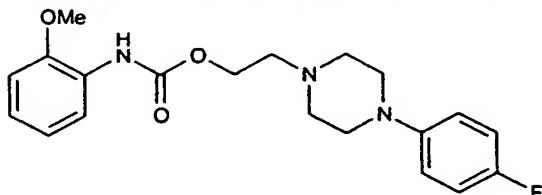
HPLC : t = 2,50 mn

MS : 374,48 (MH⁺)

pureté HPLC : 96%

5

2-[4-(4-fluorophényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 60



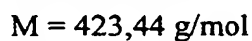
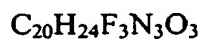
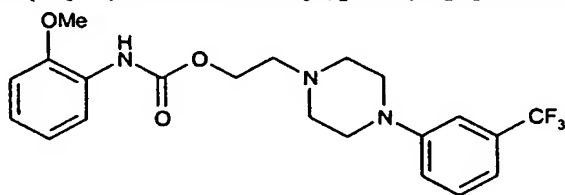
Quantité : 1,6 mg (rdt 3%)

HPLC : t = 2,52 mn

MS : 374,48 (MH⁺)

10 **pureté HPLC : 79%**

2-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 61



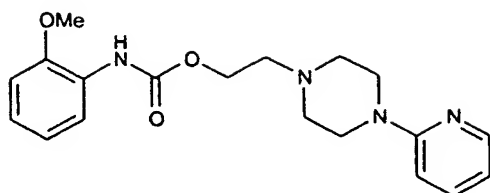
Quantité : 4,2 mg (rdt 8%)

HPLC : t = 2,83 mn

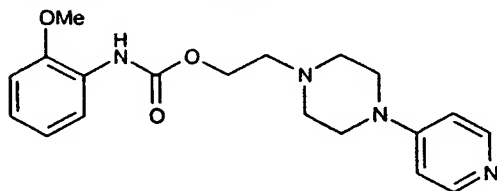
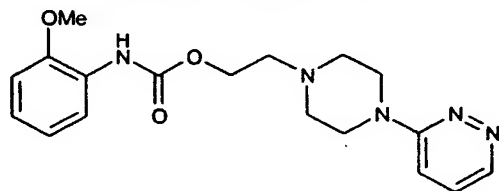
15 **MS : 424,50 (MH⁺)**

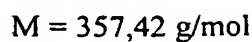
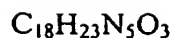
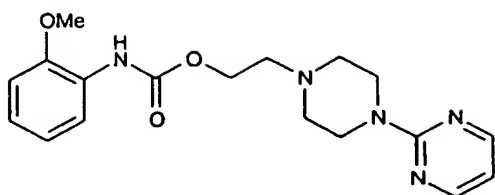
pureté HPLC : 91%

2-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 62

 $C_{19}H_{24}N_4O_3$ $M = 356,43 \text{ g/mol}$ **Quantité :** 5,3 mg (rdt 12%)**HPLC :** $t = 2,03 \text{ mn}$ **MS :** 357,48 (MH^+)**pureté HPLC :** 80%

5

2-[4-(4-pyridinyl)piperazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 63 $C_{19}H_{24}N_4O_3$ $M = 356,43 \text{ g/mol}$ **Quantité :** 1,8 mg (rdt 4%)**HPLC :** $t = 2,08 \text{ mn}$ **MS :** 357,48 (MH^+)10 **pureté HPLC :** 83%**2-[4-(3-pyridazinyl)piperazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 64** $C_{18}H_{23}N_5O_3$ $M = 357,42 \text{ g/mol}$ **Quantité :** 2,9 mg (rdt 7%)**HPLC :** $t = 1,97 \text{ mn}$ 15 **MS :** 358,48 (MH^+)**pureté HPLC :** 87%**2-[4-(2-pyrimidinyl)piperazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 65**



Quantité : 4,3 mg (rdt 10%)

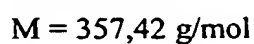
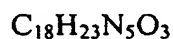
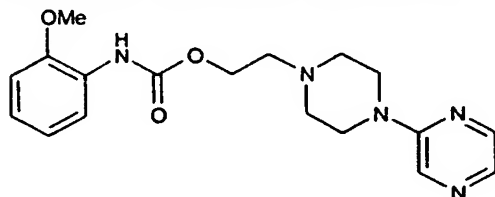
HPLC : t = 2,09 mn

MS : 358,48 (MH⁺)

pureté HPLC : 99%

5

2-[4-(2-pyrazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 66



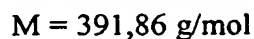
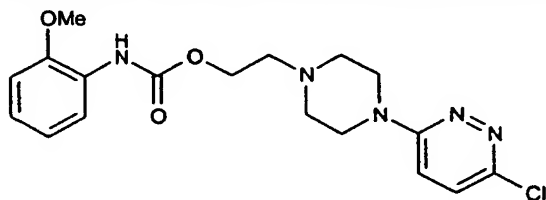
Quantité : 4,5 mg (rdt 10%)

HPLC : t = 1,99 mn

MS : 358,48 (MH⁺)

10 **pureté HPLC : 97%**

2-[4-[3-(6-chloro)pyridazinyl]pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 67



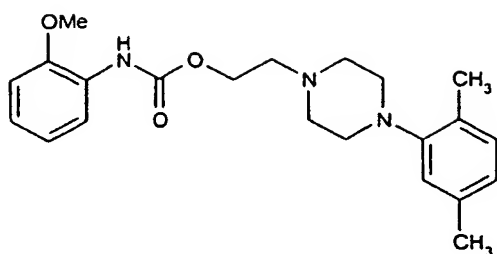
Quantité : 5,1 mg (rdt 11%)

HPLC : t = 2,11 mn

15 **MS : 392,46 (MH⁺)**

pureté HPLC : 80%

2-[4-(2,5-diméthylphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 68

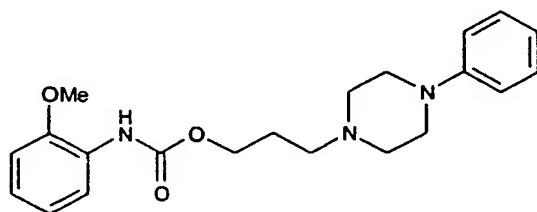

 $C_{22}H_{29}N_3O_3$
 $M = 383,49 \text{ g/mol}$

Quantité : 4,8 mg (rdt 10%)

HPLC : $t = 2,8 \text{ mn}$ MS : 384,54 (MH^+)

pureté HPLC : 93%

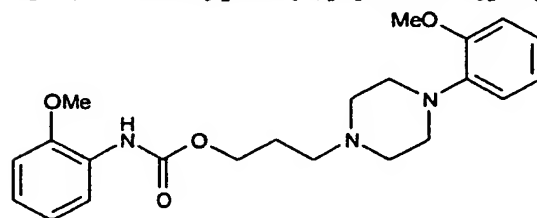
5

3-(4-phénylpipérazino)propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 69
 $C_{21}H_{27}N_3O_3$
 $M = 369,47 \text{ g/mol}$

Quantité : 14,1 mg (rdt 32%)

HPLC : $t = 2,39 \text{ mn}$ MS : 370,52 (MH^+)

10 pureté HPLC : 98%

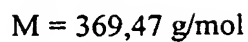
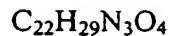
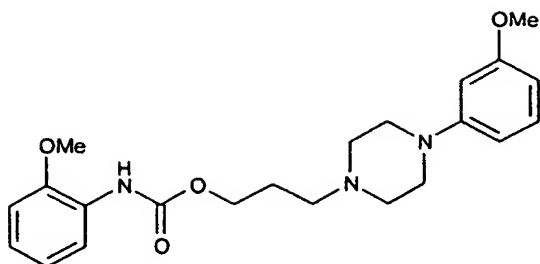
3-[4-(2-méthoxyphényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 70
 $C_{22}H_{29}N_3O_4$
 $M = 369,47 \text{ g/mol}$

Quantité : 15,3 mg (rdt 32%)

HPLC : $t = 2,42 \text{ mn}$ 15 MS : 370,52 (MH^+)

pureté HPLC : 98%

3-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 71



Quantité : 8,9mg (rdt 19%)

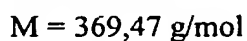
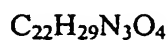
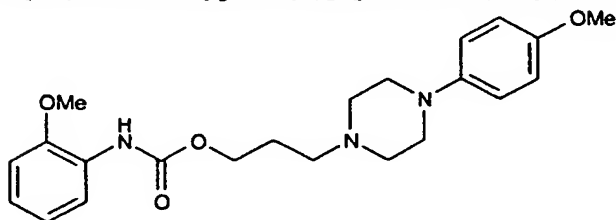
HPLC : t = 2,48 mn

MS : 370,52 (MH⁺)

pureté HPLC : 89%

5

3-[4-(4-méthoxyphényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 72



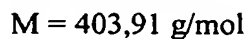
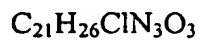
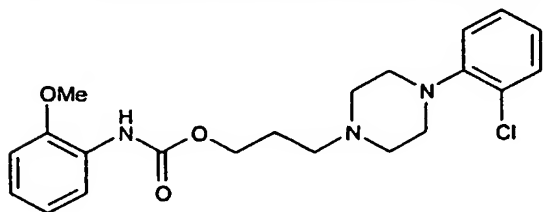
Quantité : 15,2 mg (rdt 32%)

HPLC : t = 2,31 mn

MS : 370,52 (MH⁺)

10 pureté HPLC : 98%

3-[4-(2-chlorophényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 73



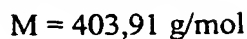
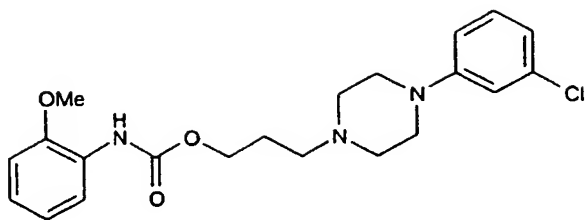
Quantité : 14,5 mg (rdt 30%)

HPLC : t = 2,59 mn

15 MS : 404,51 (MH⁺)

pureté HPLC : 98%

3-[4-(3-chlorophényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 74



Quantité : 13,1 mg (rdt 27%)

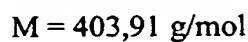
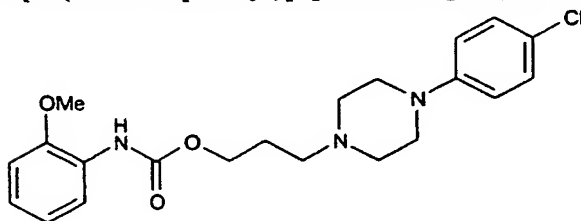
HPLC : t = 2,63 mn

MS : 404,50 (MH^+)

pureté HPLC : 97%

5

3-[4-(4-chlorophényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 75



Quantité : 10 mg (rdt 21%)

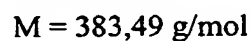
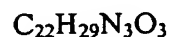
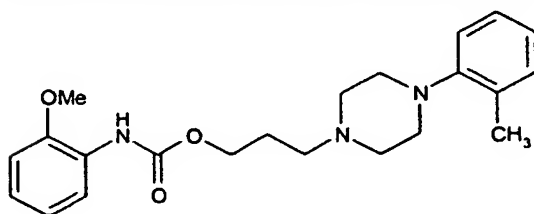
HPLC : t = 2,61 mn

MS : 404,50 (MH^+)

10

pureté HPLC : 96%

3-[4-(2-méthylphényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 76



Quantité : 8,8 mg (rdt 19%)

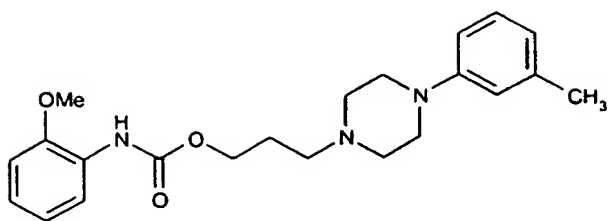
HPLC : t = 2,70 mn

15

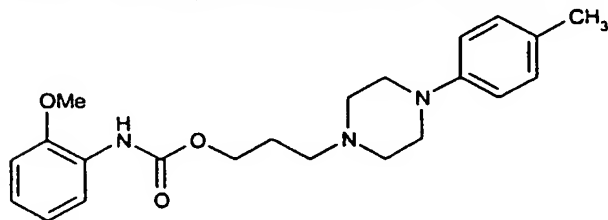
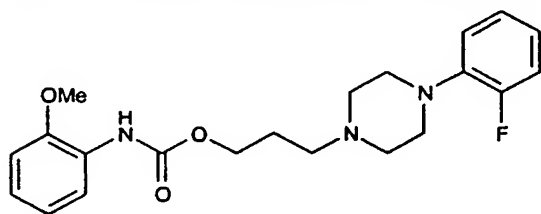
MS : 384,55 (MH^+)

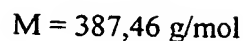
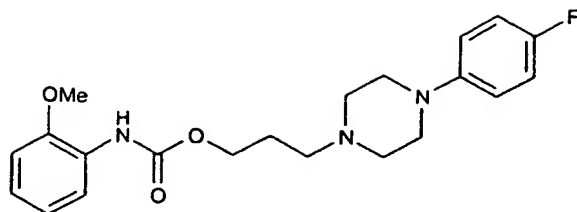
pureté HPLC : 79%

3-[4-(3-méthylphényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 77

 $C_{22}H_{29}N_3O_3$ $M = 383,49 \text{ g/mol}$ **Quantité : 9,9 mg (rdt 22%)****HPLC : t = 2,59 mn****MS : 384,55 (MH^+)****pureté HPLC : 97%**

5

3-[4-(4-méthylphényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 78 $C_{22}H_{29}N_3O_3$ $M = 383,49 \text{ g/mol}$ **Quantité : 13,8 mg (rdt 30%)****HPLC : t = 2,58 mn****MS : 384,55 (MH^+)**10 **pureté HPLC : 91%****3-[4-(2-fluorophényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 79** $C_{21}H_{26}FN_3O_3$ $M = 387,46 \text{ g/mol}$ **Quantité : 6,3 mg (rdt 14%)****HPLC : t = 2,55 mn**15 **MS : 388,52 (MH^+)****pureté HPLC : 70%****3-[4-(4-fluorophényl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 80**



Quantité : 10,1 mg (rdt 22%)

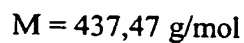
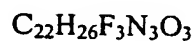
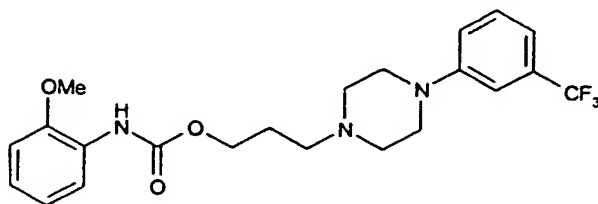
HPLC : t = 2,50 mn

MS : 388,53 (MH^+)

pureté HPLC : 92%

5

3-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 81



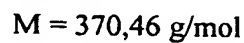
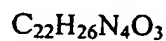
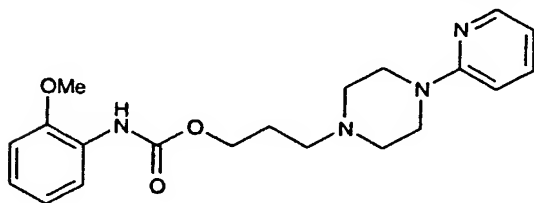
Quantité : 10,9 mg (rdt 21%)

HPLC : t = 2,84 mn

MS : 438,55 (MH^+)

10 **pureté HPLC :** 90%

3-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 82



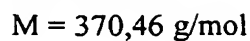
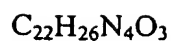
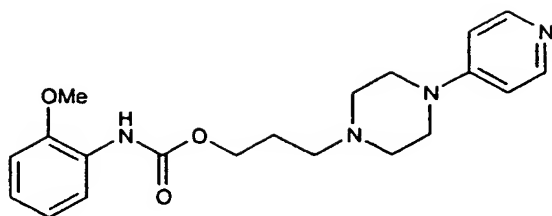
Quantité : 9,5 mg (rdt 22%)

HPLC : t = 2,03 mn

15 **MS :** 371,53 (MH^+)

pureté HPLC : 89%

3-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 83



Quantité : 4,4 mg (rdt 10%)

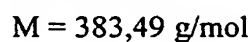
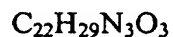
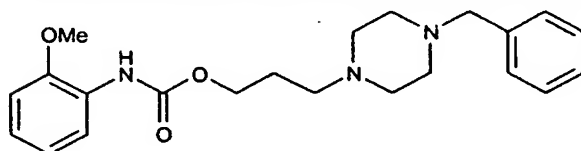
HPLC : t = 2,11 mn

MS : 371,52 (MH⁺)

pureté HPLC : 76%

5

3-[2-(4-benzylpipérazino)]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 84



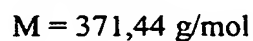
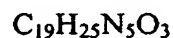
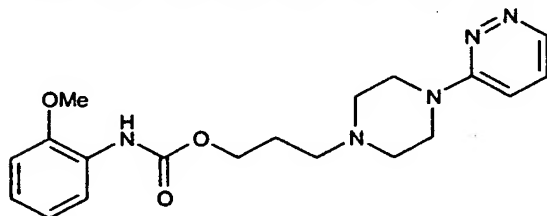
Quantité : 7,3 mg (rdt 16%)

HPLC : t = 2,61 mn

MS : 384,55 (MH⁺)

10 **pureté HPLC : 100%**

3-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 85



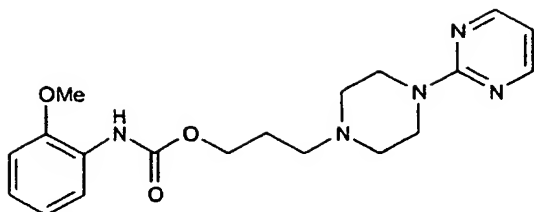
Quantité : 4,3 mg (rdt 9%)

HPLC : t = 2,07 mn

15 **MS : 372,51 (MH⁺)**

pureté HPLC : 88%

3-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 86

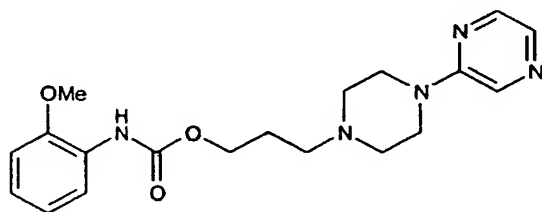
 $C_{19}H_{25}N_5O_3$ $M = 371,44 \text{ g/mol}$

Quantité : 3,9 mg (rdt 9%)

HPLC : $t = 2,13 \text{ mn}$ MS : 372,52 (MH^+)

pureté HPLC : 93%

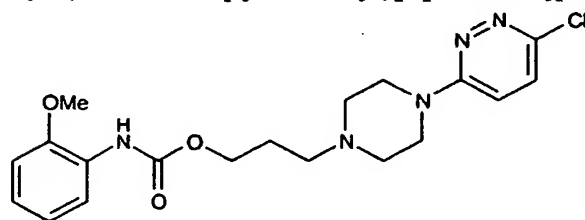
5

3-[4-(2-pyrazinyl)piperazino] propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 87 $C_{19}H_{25}N_5O_3$ $M = 371,44 \text{ g/mol}$

Quantité : 4,7 mg (rdt 10%)

HPLC : $t = 2,05 \text{ mn}$ MS : 372,52 (MH^+)

10 pureté HPLC : 96%

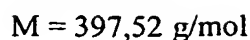
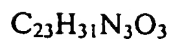
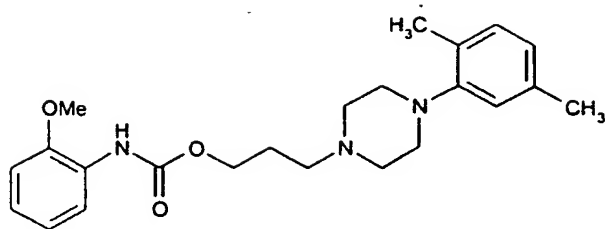
3-[4-(6-chloro-3-pyridazinyl)piperazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 88 $C_{19}H_{24}ClN_5O_3$ $M = 371,44 \text{ g/mol}$

Quantité : 8,7 mg (rdt 18%)

HPLC : $t = 2,15 \text{ mn}$ 15 MS : 406,50 (MH^+)

pureté HPLC : 95%

3-[4-(2,5-diméthylphényl)piperazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate 89



Quantité : 6 mg (rdt 13%)

HPLC : $t = 2,85 \text{ mn}$

MS : 398,58 (MH^+)

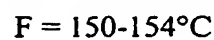
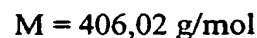
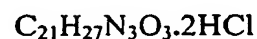
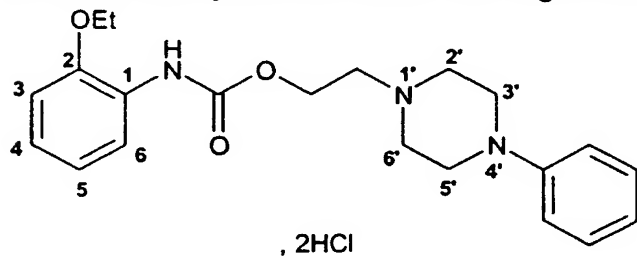
pureté HPLC : 92%

5.

Exemple 15 : 2-(4-phénylpipérazino)éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 90

Selon le mode opératoire décrit à l'exemple 16, la réaction entre 0,8 g (2,8 mmol) de 2-bromoéthyle N-(2-éthoxyphényl)carbamate, 1 ml (5,6 mmol, 2 éq) de DIEA et 0,5 ml (3,1 mmol, 1,1 éq) de 1-phénylpipérazine dans 7 ml d'acétonitrile anhydre conduit, après traitement, à une huile jaune que l'on purifie par chromatographie sur colonne (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2) pour donner 0,47 g d'une huile incolore qui est conservée sous sa forme chlorhydrate. On obtient 485 mg d'une poudre blanche (rdt 39%).

10



, 2HCl

RMN ^1H base (CDCl_3) δ (ppm) : 8,10 (dd, $J_o = 6 \text{ Hz}$, $J_m = 3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(6)}$); 7,34 - 7,22 (m, 3H, $\text{CH}_{(3)}$, $\text{CH}_{(4)}$, $\text{CH}_{(5)}$); 7,01 - 6,82 (m, 6H, NH, ArH); 4,35 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2O); 4,07 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 3,25 - 3,20 (m, 4H, $\text{CH}_{2(3')}$, $\text{CH}_{2(5')}$); 2,78 - 2,67 (m, 6H, CH_2N , $\text{CH}_{2(2')}$, $\text{CH}_{2(6')}$); 1,43 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH_3).

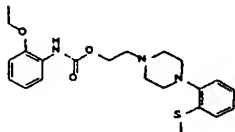
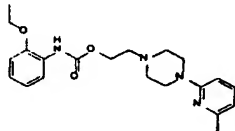
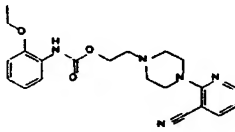
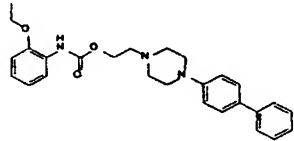
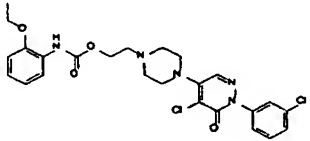
15

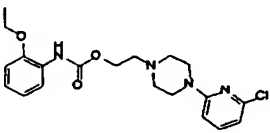
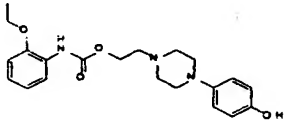
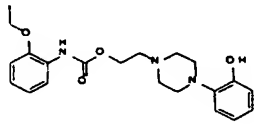
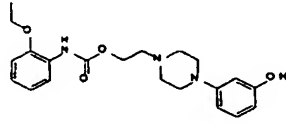
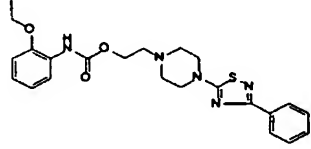
Analyse élémentaire :

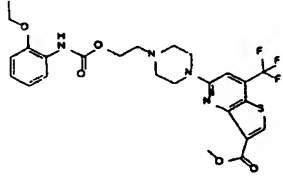
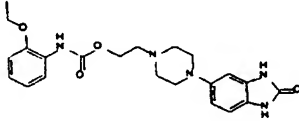
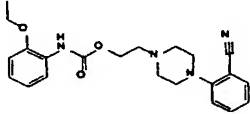
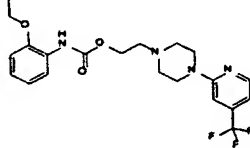
	Calc.(0,3H ₂	Exp.
% C	56,25	56,28
% H	6,66	6,66
% N	9,37	9,14

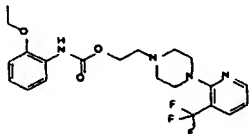
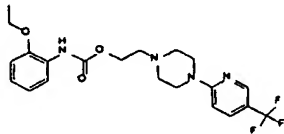
Exemple 16 : Résultats biologiques :

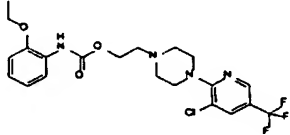
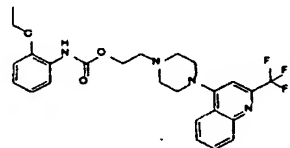
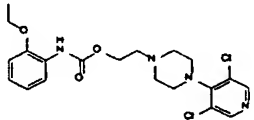
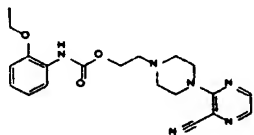
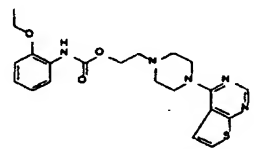
20

n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
91		415,56	2	90	1,87	416,18	M+1
92		384,48	1,9	95	1,4	385,09	M+1
93		395,46	2,1	69	1,67	396,1	M+1
94		445,56	1,3	73	2,05	446,25	M+1
95		532,43	1,9	92	1,83	532,17	M+1

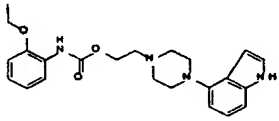
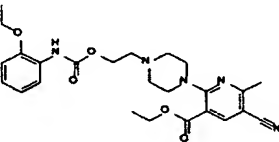
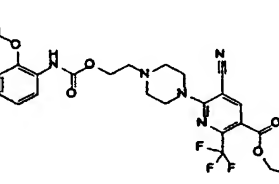
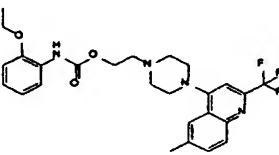
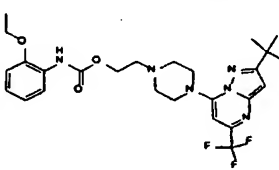
n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
96		404,90	2	94	1,83	405,1	M+1
97		385,46	3,1	100	1,57	386,1	M+1
98		385,46	2,2	93	1,69	386,1	M+1
99		385,46	1,5	81	1,64	386,1	M+1
100		453,56	2	85	1,91	454,1	M+1

n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
101		552,57	2,6	87	1,99	553,1	M+1
102		425,49	1,1	100	1,52	426,1	M+1
103		394,47	2,1	93	1,76	395,1	M+1
104		438,45	2,9	83	1,87	439,2	M+1

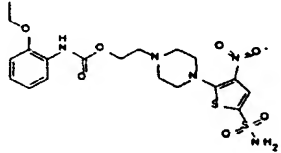
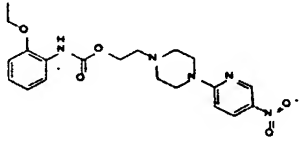
n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
105		438,45	2,4	97	1,8	439,2	M+1
106		438,45	2,4	86	1,88	439,2	M+1

n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
107		472,89	2,3	94	1,95	473,1	M+1
108		488,51	2,7	83	1,91	489,1	M+1
109		438,50	2,6	88	1,69	439,1	M+1
110		396,45	2	91	1,65	397,1	M+1
111		427,53	2,5	81	1,59	428,1	M+1

5

n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
112		408,5	2,7	82	1,74	409,2	M+1
113		481,5	2,4	91	1,87	482,1	M+1
114		535,5	2,5	89	2,01	536,2	M+1
115		502,5	3	80	1,97	503,2	M+1
116		534,5	2,5	82	2,11	535,3	M+1

5

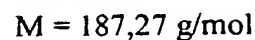
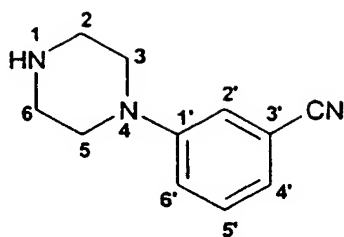
n°	Structure	PM	Qté (mg)	Pureté %	tps rét. (min)	m	Ion
117		499,5	1,7	68	1,65	500,1	M+1
118		415,4	1,9	82	1,73	416,1	M+1

10

Carbamates dérivés de la 2-éthoxyaniline

3-pipérazinobenzonitrile

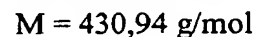
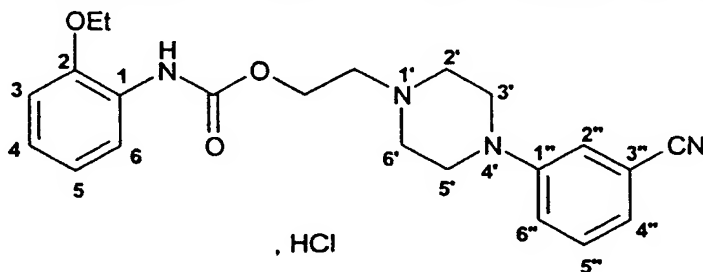
- 15 Dans 3 ml de DMSO sont dissous 6,7 g (77,66 mmol, 5,5 éq) de pipérazine. On ajoute alors 1,5 ml (14,12 mmol) de 3-fluorobenzonitrile. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 60h. Après refroidissement à température ambiante, on verse le milieu réactionnel sur 126 ml d'eau. Le précipité formé est filtré et le filtrat est extrait par Et₂O. Après séchage (MgSO₄) et concentration sous vide le brut est purifié par chromatographie sur
- 20 colonne (éluant CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner 1,39 g du composé attendu sous forme d'une huile jaune-pâle (rdt 52%).



RMN ^1H base (CDCl_3) δ (ppm) : 7,38 – 7,28 (m, 1H, ArH); 7,17 – 7,04 (m, 3H, ArH); 3,24 – 3,12 (m, 4H, $\text{CH}_{2(3)}$, $\text{CH}_{2(5)}$); 3,09 - 2,97 (m, 4H, $\text{CH}_{2(2)}$, $\text{CH}_{2(6)}$).

2-[4-(3-benzonitrile)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 119

- 5 La réaction entre 2,37 g (8,25 mmol) de 2-bromoéthyle N-(2-éthoxyphényl)carbamate, 1,4 ml (8,25 mmol, 1 éq) de DIEA et 1,4 g (7,42 mmol, 0,9 éq) de 1-(3-benzonitrile)phénylpipérazine et quelques cristaux de KI dans 15 ml de DMF conduit, après traitement (lavage du milieu repris dans AcOEt par une solution saturée en NaCl), à une huile que l'on purifie par chromatographie sur colonne (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2) pour donner un mélange purifié à nouveau par chromatographie sur colonne (éluant CH_2Cl_2 puis $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1). Le produit est une huile incolore qui est conservée sous sa forme chlorhydrate. On obtient 320 mg d'une poudre blanche (rdt 10%).
- 10



- RMN ^1H base (CDCl_3) δ (ppm) : 8,10 (dd, $J_o = 6 \text{ Hz}$, $J_m = 3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(6)}$); 7,41 - 7,22; 7,18 – 6,76 (m, 8H, NH, ArH); 4,36 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 4,10 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 3,33 - 3,19 (m, 4H, $\text{CH}_{2(3'')}$, $\text{CH}_{2(5'')}$); 2,78 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2N); 2,77 - 2,64 (m, 4H, $\text{CH}_{2(2'')}$, $\text{CH}_{2(6'')}$); 1,45 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH_3).
- 15

RMN ^{13}C (CD_3OD) δ (ppm) : 154,6 (CO_2); 151,4 ($\text{C}_{1''}$); 150,9 (C_2); 131,5 ($\text{C}_{5''}$); 128,2 (C_1); 125,4 ($\text{C}_{4''}$); 125,3 (1C, $\text{C}_{2''}$ - $\text{C}_{6''}$); 125,1 (1C, $\text{C}_{2''}$ - $\text{C}_{6''}$); 122,1 (C_4); 121,6 (C_6); 120,3 (C_5); 119,9 (CN); 114,2 ($\text{C}_{3''}$); 112,8 (C_3); 65,4 (CH_2O); 59,6 (CH_2O); 57,0 (CH_2N); 53,2 (2C, C_2 , C_6); 46,8 (2C, $\text{C}_{3'}$, C_5); 15,1 (CH_3).

20

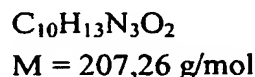
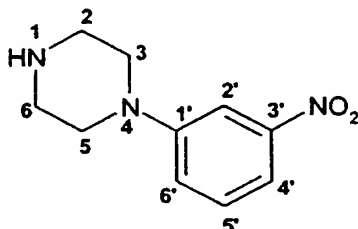
Analyse élémentaire :

	Calc.(1H ₂ O)	Exp.
% C	58,85	58,79
% H	6,51	6,53
% N	12,47	12,12

1-(3-nitrophényl)pipérazine

Dans 50 ml de DMSO sont dissous 28,4 g (0,33 mol, 5,5 éq) de pipérazine. On ajoute alors 6,4 ml (60 mmol) de 2-fluoronitrobenzène. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 60h.

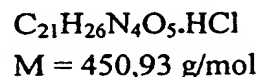
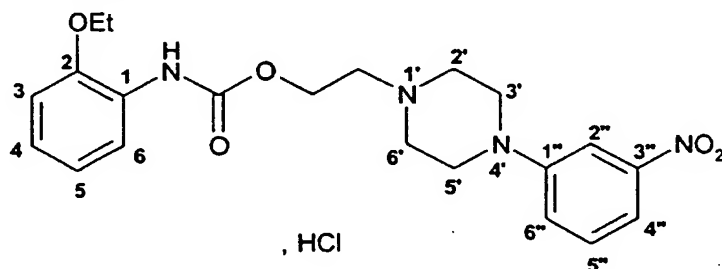
Après refroidissement, on verse le milieu réactionnel sur 530 ml d'eau. Le précipité formé est filtré et le filtrat est extrait par Et₂O. Après séchage (MgSO₄) et concentration sous vide le brut est purifié par chromatographie sur colonne (éluant CH₂Cl₂/MeOH 9:1) pour donner 8,04 g du composé attendu sous forme d'une huile orange qui cristallise à température ambiante (rdt 65%).



RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) : 7,70 (t, J_m = 2 Hz, 1H, CH_(2')); 7,64 (ddd, J_o = 8 Hz, J_m = 2 Hz, J_m = 0,6 Hz, 1H, CH_(4')); 7,36 (t, J_o = 8 Hz, 1H, CH_(5')); 7,17 (ddd, J_o = 8 Hz, J_m = 2 Hz, J_m = 0,6 Hz, 1H, CH_(6')); 3,30 - 3,18 (m, 4H, CH₂₍₃₎, CH₂₍₅₎); 3,09 - 2,97 (m, 4H, CH₂₍₂₎, CH₂₍₆₎).

2-[4-(3-nitrophenyl)pipérazinoléthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 120

La réaction entre 0,47 g (1,62 mmol) de 2-bromoéthyle N-(2-éthoxyphényl)carbamate 28, 282 µl (1,62 mmol, 1 éq) de DIEA et 0,42 g (1,46 mmol, 0,9 éq) de 1-(3-nitro)phénylpipérazine et quelques cristaux de KI dans 5 ml de DMF conduit, après traitement, à une huile que l'on purifie par chromatographie sur colonne (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2) pour donner un mélange purifié à nouveau par chromatographie sur colonne (éluant CH₂Cl₂ puis CH₂Cl₂/MeOH 9:1). Le produit est une huile orange qui est conservée sous sa forme chlorhydrate. On obtient 384 mg d'un solide orangé (rdt 58%).



RMN ¹H base (CDCl₃) δ (ppm) : 8,10 (dd, J_o = 6 Hz, J_m = 3 Hz, 1H, CH₍₆₎); 7,70 (t, J_m = 2 Hz, 1H, CH_(2'')); 7,64 (ddd, J_o = 8,2 Hz, J_m = 2 Hz, J_m = 0,8 Hz, 1H, CH_(4'')); 7,36 (t, J_o = 8,2 Hz, 1H, CH_(5'')); 7,30 (sl, 1H, NH); 7,17 (ddd, J_o = 8,2 Hz, J_m = 2 Hz, J_m = 0,8 Hz, 1H, CH_(6'')); 7,03 - 6,80 (m, 3H, CH₍₃₎, CH₍₄₎, CH₍₅₎); 4,35 (t, J = 6 Hz, 2H, OCH₂); 4,09 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂); 3,56 - 3,26 (m, 4H, CH_{2(3'')}, CH_{2(5'')}); 2,77 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂N); 2,75 - 2,64 (m, 4H, CH_{2(2'')}, CH_{2(6'')}); 1,45 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₃).

RMN ¹³C base (CDCl₃) δ (ppm) : 153,2 (CO₂); 151,7 (C_{1''}); 149,2 (C_{3''}); 146,8 (C₂); 129,5 (C_{5''}); 127,5 (C₁); 122,7 (2C, C₄, C_{4''}); 120,9 (C₆); 118,2 (C₅); 113,5 (C_{6''}); 110,8 (C₃);

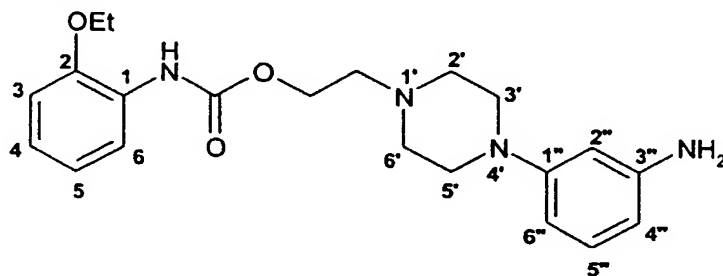
109,5 (C_{2'}); 64,0 (CH₂O); 61,9 (CH₂O); 56,9 (CH₂N); 52,9 (2C, C_{2'}, C_{6'}); 48,2 (2C, C_{3'}, C_{5'}); 14,8 (CH₃).

Analyse élémentaire :

	Calc.(3/4H ₂	Exp.
% C	54,30	54,31
% H	6,18	6,30
% N	12,06	11,81

2-[4-(3-aminophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 121

- 5 On dissout dans 40 ml de méthanol 1,08 g (2,60 mmol) de dérivé nitro. On ajoute alors une pointe de spatule de Nickel de Raney, place sous atmosphère d'hydrogène et laisse agiter à température ambiante. On suit l'évolution de la réaction par CCM (éluant AcOEt/éther de pétrole 8:2). Au bout de 30 mn on observe une décoloration du milieu réactionnel. Le mélange est alors filtré sur célite et le filtrat concentré sous pression réduite. Le brut est
- 10 repris dans de l'éther, extrait avec une solution aqueuse d'HCl 1M. La phase aqueuse extraite est ensuite ajustée à pH basique par ajout de K₂CO₃ puis extraite par AcOEt. Après séchage (Na₂SO₄) et évaporation de la phase organique on obtient 0,8 g d'un solide jaune pur (rdt 80%).



C₂₁H₂₈N₄O₃
M = 384,53 g/mol

- 15 **RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm) :** 8,09 (dd, J_o = 6 Hz, J_m = 3 Hz, 1H, CH₍₆₎); 7,31 (sl, 1H, NH); 7,10 – 6,79 (m, 4H, CH₍₃₎, CH₍₄₎, CH₍₅₎, ArH); 6,39 – 6,17 (m, 3H, ArH); 4,35 (t, J = 6 Hz, 2H, OCH₂); 4,09 (q, J = 7 Hz, 2H, OCH₂); 3,59 (sl, 2H, NH₂); 3,25 - 3,14 (m, 4H, CH_{2(3'')}, CH_{2(5'')}); 2,76 (t, J = 6 Hz, 2H, CH₂N); 2,70 - 2,60 (m, 4H, CH_{2(2')}, CH_{2(6')}); 1,45 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₃).

- 20 **RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) :** 153,4 (CO₂); 152,5 (C_{1'}); 147,3 (C_{3''}); 146,9 (C₂); 129,9 (C_{5''}); 127,7 (C₁); 122,7 (C₄); 120,9 (C₆); 118,3 (C₅); 110,9 (C₃); 107,0 (C_{4'}); 106,9 (C_{6'}); 102,9 (C_{2''}); 64,0 (CH₂O); 62,0 (CH₂O); 57,0 (CH₂N); 53,4 (2C, C_{2'}, C_{6'}); 48,8 (2C, C_{3'}, C_{5'}); 14,8 (CH₃).

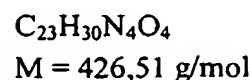
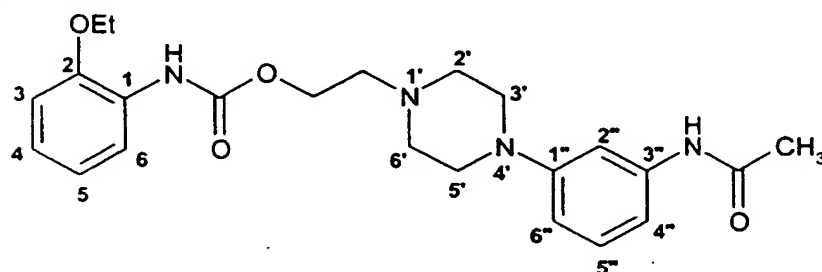
Analyse élémentaire :

	Calc.(1/4H ₂	Exp.
% C	64,84	64,93
% H	7,38	7,37
% N	14,40	14,23

2-[4-[3-(acétylamino)phényl]pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 122

- 25 A un mélange de 77 mg (0,2 mmol) de dérivé 2-[4-(3-aminophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate et 44,6 µl (0,32 mmol, 1,6 éq) de TEA dans 5 ml de THF on

ajoute 71 μ l (0,3 mmol, 1,5 eq) de chlorure d'acétyl. On laisse agiter à température ambiante pendant une vingtaine d'heures. On ajoute alors H_2O et extrait la phase aqueuse par CH_2Cl_2 . Après séchage (Na_2SO_4) et concentration sous vide on obtient un solide blanc qui est purifié par chromatographie sur colonne (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2/i\text{PrOH}$ 9:1) pour donner 36 mg du produit attendu sous forme d'un huile brune (rdt 43%).



RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm) : 8,08 (dd, $J_o = 6 \text{ Hz}$, $J_m = 3 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}_{(6)}$); 7,41 (sl, 1H, NH); 7,31 (sl, 1H, NH); 7,16 (t, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 1H, ArH); 7,04 – 6,79 (m, 5H, ArH); 6,72 – 6,59 (m, 1H, ArH); 4,34 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 4,08 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 3,30 – 3,10 (m, 4H, $\text{CH}_{2(3')}$, $\text{CH}_{2(5')}$); 2,75 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, CH_2N); 2,70 – 2,59 (m, 4H, $\text{CH}_{2(2')}$, $\text{CH}_{2(6')}$); 2,13 (s, 3H, CH_3); 1,45 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH_3).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) : 162,8 (CO); 153,3 (CO_2); 151,8 ($\text{C}_{1''}$); 146,9 (C_2); 138,8 ($\text{C}_{3''}$); 129,3 ($\text{C}_{5''}$); 127,5 (C_1); 122,7 (C_4); 120,8 (C_6); 118,2 (C_5); 111,7 (2C, $\text{C}_{4''}$, $\text{C}_{6''}$); 110,8 (C_3); 107,5 ($\text{C}_{2''}$); 64,0 (CH_2O); 61,9 (CH_2O); 56,9 (CH_2N); 53,2 (2C, C_2 , C_6); 48,6 (2C, C_3 , C_5); 24,5 (CH_3); 14,8 (CH_3).

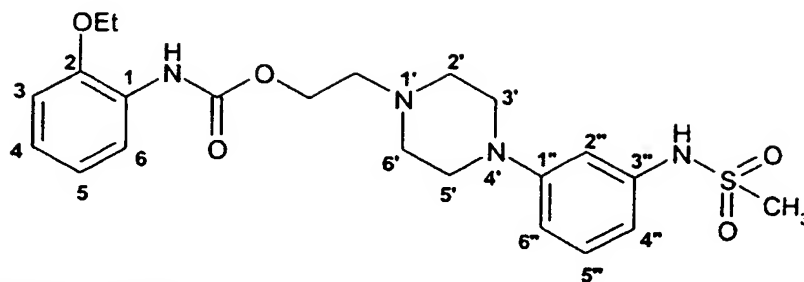
HPLC : $t = 1,51 \text{ mn}$

MS : 427,55 (MH^+)

Pureté HPLC : 100%

2-{4-[3-(méthylsulfonylamino)phényl]pipérazino}éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 123

A un mélange de 77 mg (0,2 mmol) de dérivé 2-[4-(3-aminophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate et 56 μ l (0,4 mmol, 2 eq) de TEA dans 5 ml de THF on ajoute 31 μ l (0,4 mmol, 2 eq) de chlorure de mésyle. On laisse agiter à température ambiante pendant une vingtaine d'heures. On concentre alors sous pression réduite, ajoute H_2O et extrait la phase aqueuse par CH_2Cl_2 . Après séchage (Na_2SO_4) et concentration de la phase organique on obtient une huile brune que l'on purifie par chromatographie sur colonne (éluant AcOEt/ éther de pétrole 8:2) pour donner 61 mg du produit attendu sous forme d'un huile brune (rdt 66%).



$C_{22}H_{30}N_4SO_5$
 $M = 462,63 \text{ g/mol}$

RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 8,08 (dd, $J_o = 6 \text{ Hz}$, $J_m = 3 \text{ Hz}$, 1H, $CH_{(6)}$); 7,31 (sl, 1H, NH); 7,20 (t, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 1H, ArH); 7,06 – 6,58 (m, 6H, ArH); 6,50 (sl, 1H, NH); 4,35 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 4,09 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 3,34 – 3,17 (m, 4H, $CH_{2(3')}$, $CH_{2(5')}$); 2,99 (s, 3H, CH_3); 2,78 (t, 2H CH_2N); 2,70 – 2,60 (m, 4H, $CH_{2(2')}$, $CH_{2(6')}$); 1,45 (t, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, CH_3).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ (ppm) : 156,8 (CO_2); 152,3 ($C_{1''}$); 146,9 (C_2); 137,8 ($C_{3''}$); 130,1 ($C_{5''}$); 127,6 (C_1); 122,7 (C_4); 120,9 (C_6); 118,3 (C_5); 112,8 (1C, $C_{4''} - C_{6''}$); 111,3 (1C, $C_{4''} - C_{6''}$); 110,9 (C_3); 107,8 ($C_{2''}$); 64,1 ($\underline{CH_2O}$); 62,0 ($\underline{CH_2O}$); 57,0 ($\underline{CH_2N}$); 53,2 (2C, $C_{2'}$, $C_{6'}$); 48,5 (2C, $C_{3'}$, $C_{5'}$); 39,1 ($\underline{CH_3}$); 14,7 ($\underline{CH_3}$).

HPLC : $t = 1,55 \text{ mn}$

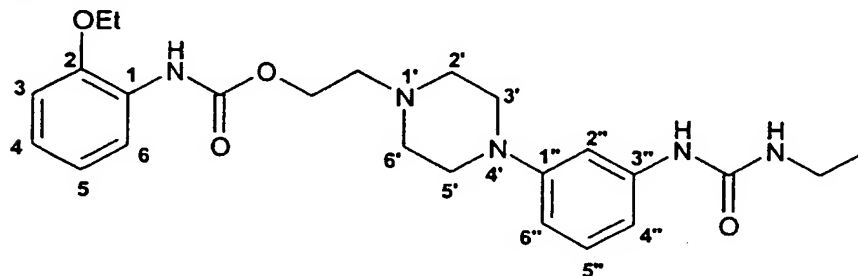
MS : 463,49 (MH^+)

Pureté HPLC : 93%

2-[4-(3-((éthylamino)carbonyl)amino)phényl]pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate 124

N-(2-

On dilue dans 5 ml de CH_2Cl_2 120 μl (1,5 mmol, 3 éq) d'éthylisocyanate. On ajoute alors 192 mg de 2-[4-(3-aminophényl)pipérazino]éthyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate dissous dans 5 ml de CH_2Cl_2 et on laisse évoluer à reflux 18h00 puis à température ambiante environ 60h. Le milieu réactionnel est alors concentré sous pression réduite, repris dans 4 ml de CH_2Cl_2 et mis en réaction avec de la résine méthylisocyanate (0,5 mmol, 1éq) pendant 24h à TA. Après filtration de la résine, le filtrat est évaporé pour donner une huile jaune qui cristallise à température ambiante. On obtient 149 mg du composé attendu pur (rdt 65%).



$C_{24}H_{33}N_5O_4$
 $M = 455,62 \text{ g/mol}$

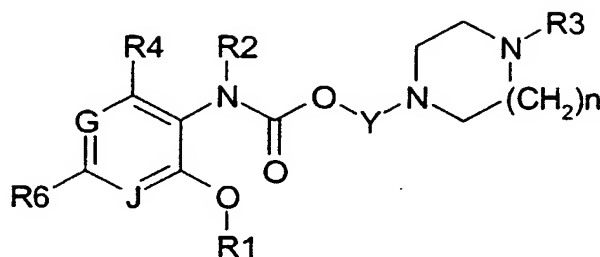
RMN 1H ($CDCl_3$) δ (ppm) : 8,07 (dd, $J_o = 6 \text{ Hz}$, $J_m = 3 \text{ Hz}$, 1H, $CH_{(6)}$); 7,48 (sl, 1H, NH); 7,36 (sl, 1H, NH); 7,30 – 6,42 (m, 7H, ArH); 5,60 (t, $J = 5,3 \text{ Hz}$, 1H, NH); 4,33 (t, $J = 6 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 4,08 (q, $J = 7 \text{ Hz}$, 2H, OCH_2); 3,33 – 3,06 (m, 6H, $CH_{2(3')}$, $CH_{2(5')}$, CH_2);

2,75 (t, 2H, $J = 6\text{ Hz}$ CH_2N); 2,70 - 2,54 (m, 4H, $\text{CH}_{2(2')}$, $\text{CH}_{2(6')}$); 1,44 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H, CH_3); 1,09 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 2H, CH_3).

5 **RMN ^{13}C (CDCl_3) δ (ppm) :** 156,6 (CO); 153,3 (CO_2); 151,6 ($\text{C}_{1''}$); 147,0 (C_2); 140,3 ($\text{C}_{3''}$); 129,3 ($\text{C}_{5''}$); 127,4 (C_1); 122,9 (C_4); 120,8 (C_6); 118,3 (C_5); 110,9 (2C, $\text{C}_{4''}$, $\text{C}_{6''}$); 110,0 (C_3); 107,2 ($\text{C}_{2''}$); 64,0 (CH_2O); 61,7 (CH_2O); 56,8 (CH_2N); 53,1 (2C, $\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{6'}$); 48,4 (2C, $\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$); 34,7 (CH_2); 15,3 (CH_3); 14,7 (CH_3).

REVENDICATIONS

1. Composé de formule générale (I) :



Formule (I)

dans laquelle :

- R_1 représente un groupement alkyle inférieur ou arylalkyle inférieur,
- R_2 représente l'atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,
- 10 - R_3 représente un groupement aryle ou un hétérocycle, choisi parmi phényle, naphthyle, thiényl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pirazinyl, ce groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi halogène, alkoxy, cyano, hydroxy, nitro, alkyl, halogénoalkyl, alkylthio, $-NHR_8$, $-NHCOR_8$, $-NHSO_2R_8$, $-NHCONR_8R_9$,
- 15 - Y représente une liaison ou une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, de 2 à 5 atomes de carbone,
- J représente un groupement $C-R_7$ ou l'atome d'azote,
- G représente un groupement $C-R_5$ ou l'atome d'azote,
- R_4 , R_5 , R_6 et R_7 pris individuellement représentent l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfoxyde, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyle, alkylamino ou dialkylamino,
- 20 - R_8 et R_9 représentent l'atome d'hydrogène, un groupement aryle ou un groupement alkyle inférieur,
- 25 - ou, lorsque G ou J ne sont pas l'atome d'azote, les groupements OR_1 et R_7 et/ou les groupements R_6 et R_7 et/ou les groupements R_6 et R_5 et/ou les groupements R_5 et R_4 peuvent former, pris ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non,
- n est 1 ou 2,

lesdits groupes alkyle, alkylène, aryle, arylalkyle, hétérocycle et carboxyalkyle, ainsi que le cycle, pouvant être substitués ou non,

5 à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle :

- Y représente un radical 1-(méthoxyméthyl)éthyl ou 2-hydroxypropyl, R₃ représente un groupe phényle ou 2-méthoxyphényle, lorsque R₁ représente un groupement alkyle inférieur, R₂, R₄ et R₆ représentent un atome d'hydrogène, G et J représentent un groupement CH et n est égal à 1,

10

ainsi que ses sels.

15 2. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle.

20 3. Composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 et 2, dans laquelle R₃ représente un hétérocycle à 6 atomes, choisi parmi pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pirazinyl, ce groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi halogène, alkoxy, cyano, hydroxy, nitro, alkyl, halogénoalkyl, alkylthio, -NHR₈, -NHCOR₈, -NHSO₂R₈, -NHCONR₈R₉.

25 4. Composé de formule générale (I) selon l'une des revendications 1 à 2, dans laquelle R₃ représente un groupement phényle éventuellement substitué.

25

5. Composé de formule générale (I) selon la revendication 1, dans laquelle R₁ représente un groupement méthyle ou éthyle et R₃ représente un groupement phényle éventuellement substitué.

30 6. Composé choisi parmi :

2-[4-(3-méthoxyphényle)pipérazino]éthyle N-(2-éthoxyphényle)carbamate

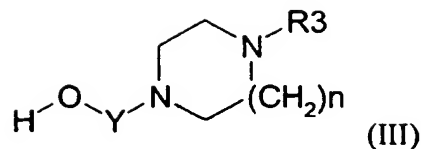
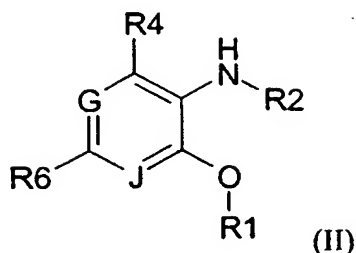
2-[4-(3-méthylphényle)pipérazino]éthyle N-(2-éthoxyphényle)carbamate

2-[4-(2-pyridinyle)pipérazino]éthyle N-(2-éthoxyphényle)carbamate

2-[4-(3-pyridazinyle)pipérazino]éthyle N-(2-éthoxyphényle)carbamate

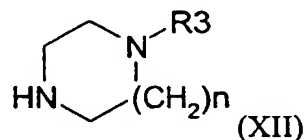
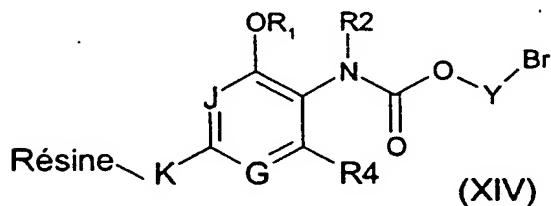
35 3-[4-(4-fluorophényle)pipérazino]propyle N-(2-éthoxyphényle)carbamate

- 3-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate
3-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate
3-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate
3-[4-(4-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate
5 3-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate
3-[4-(6-méthyl-3-pyridazinyl)pipérazino]propyl N-(2-éthoxyphényl)carbamate
2-[4-phénylpipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate
2-[4-(3-méthoxyphényl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate
2-[4-(2-pyridinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate
10 2-[4-(3-pyridazinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate
2-[4-(2-pyrimidinyl)pipérazino]éthyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate
3-[4-(4-pyridinyl)pipérazino]propyl N-(2-méthoxyphényl)carbamate
ainsi que leurs sels.
- 15 7. Composition pharmaceutique comprenant un composé selon l'une des revendications 1 à 6.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, pour le traitement ou la prophylaxie des maladies dans lesquelles le récepteur 5-HT₄ est impliqué.
- 20 9. Composition pharmaceutique selon la revendication 7, pour le traitement ou la prophylaxie de troubles gastro-intestinaux, de troubles du système nerveux central, d'affections cardiaques ou d'affections génito-urinaires.
- 25 10. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à la mise en œuvre d'une méthode de traitement ou de prophylaxie du corps humain ou animal.
- 30 11. Utilisation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement thérapeutique ou préventif de troubles gastro-intestinaux, de troubles du système nerveux central, d'affections cardiaques ou d'affections génito-urinaires.
- 35 12. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (III) :



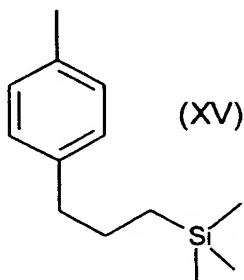
dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R6, Y, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1, en présence d'un réactif donneur de carbonyle, de préférence le système (Boc)₂O/DMAP, et on récupère le produit obtenu.

13. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (XIV) avec un produit de formule (XII) :



dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, Y, E, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1 et K est un groupe espaceur, en présence de DIEA, et en ce que l'on libère le produit obtenu par clivage chimique.

14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que le groupe espaceur K répond à la formule (XV) ci-dessous :



15. Procédé selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce qu'il comprend la préparation du composé de formule (XIV) selon le schéma réactionnel présenté sur la figure 5.
- 5 16. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (III) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R6, Y, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1, dans un système CXCl₂/pyridine, et on récupère le produit obtenu.
- 10 17. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (XVI) et un produit de formule (XVII), dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R6, Y, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1, et on récupère le produit obtenu.
- 15 18. Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (II) avec un produit de formule (XVIII) dans lesquelles les groupes R1, R2, R3, R4, R6, Y, J, G et n ont la même signification que dans la revendication 1, et on récupère le produit obtenu.

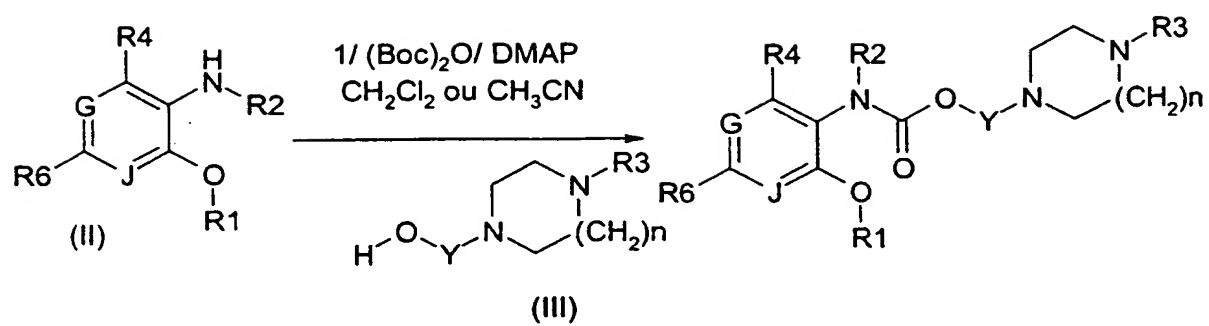


Figure 1

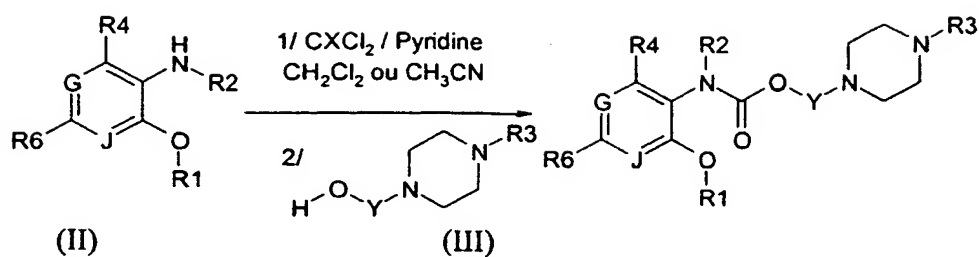


Figure 2

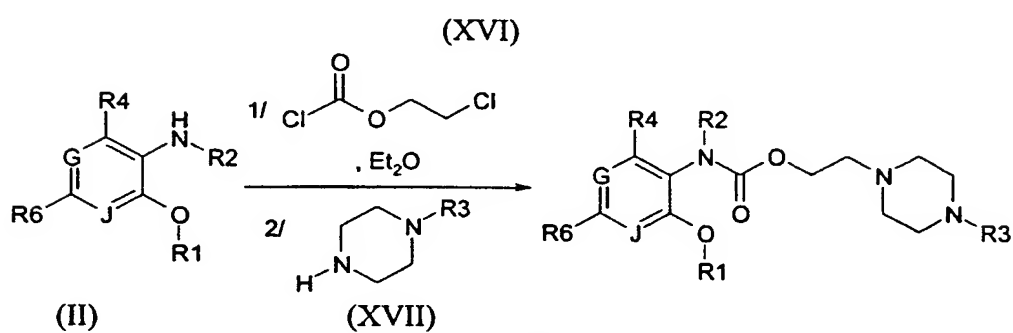


Figure 3

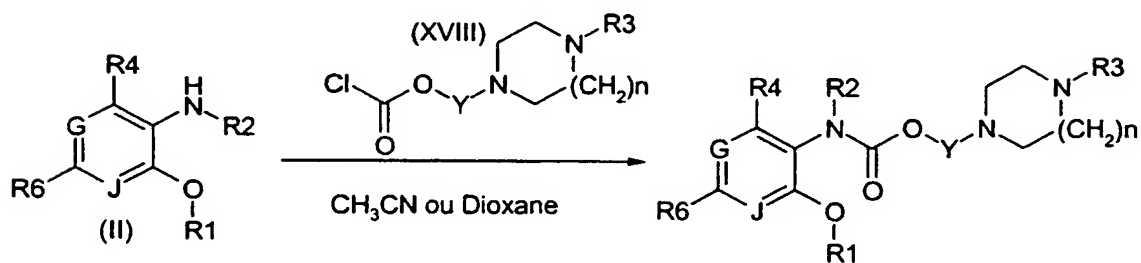


Figure 4

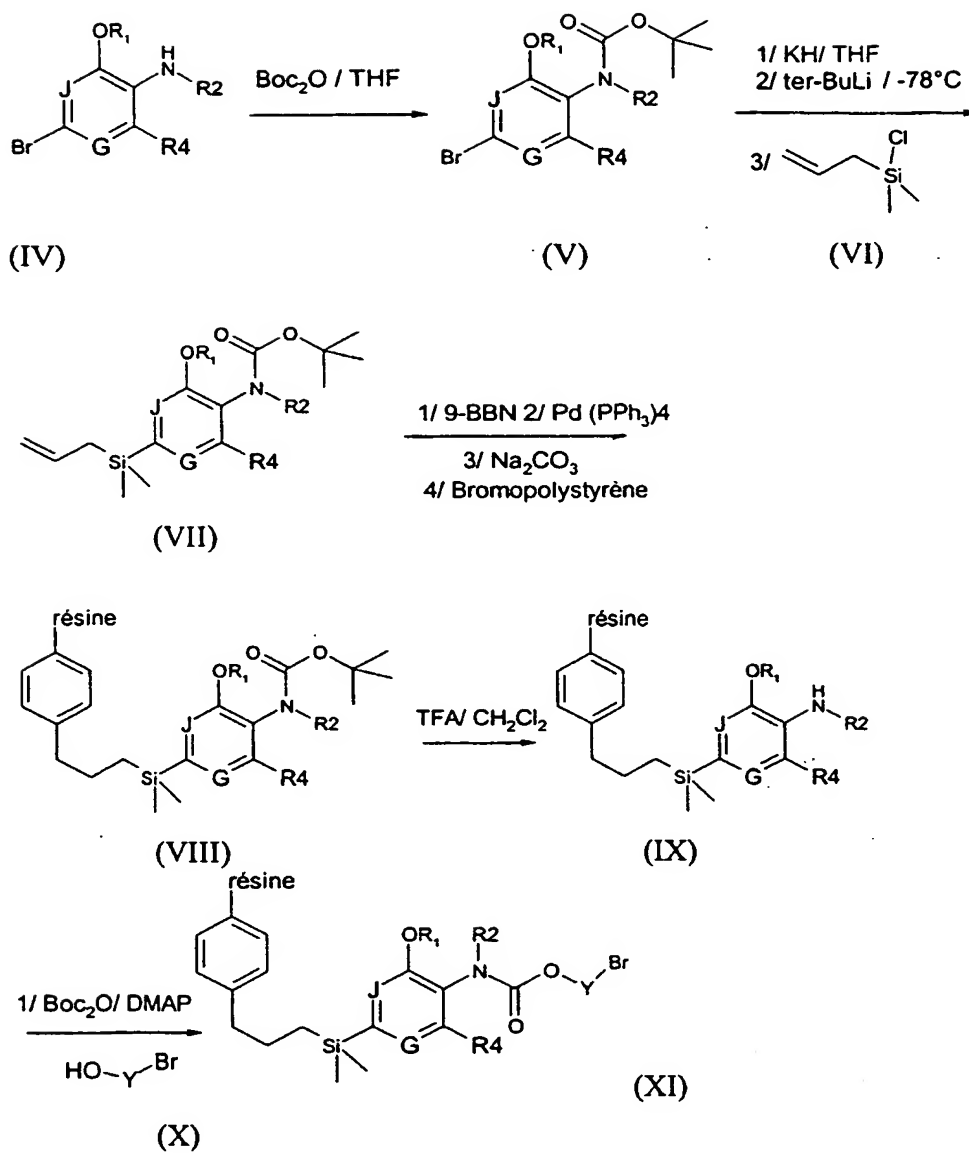


Figure 5

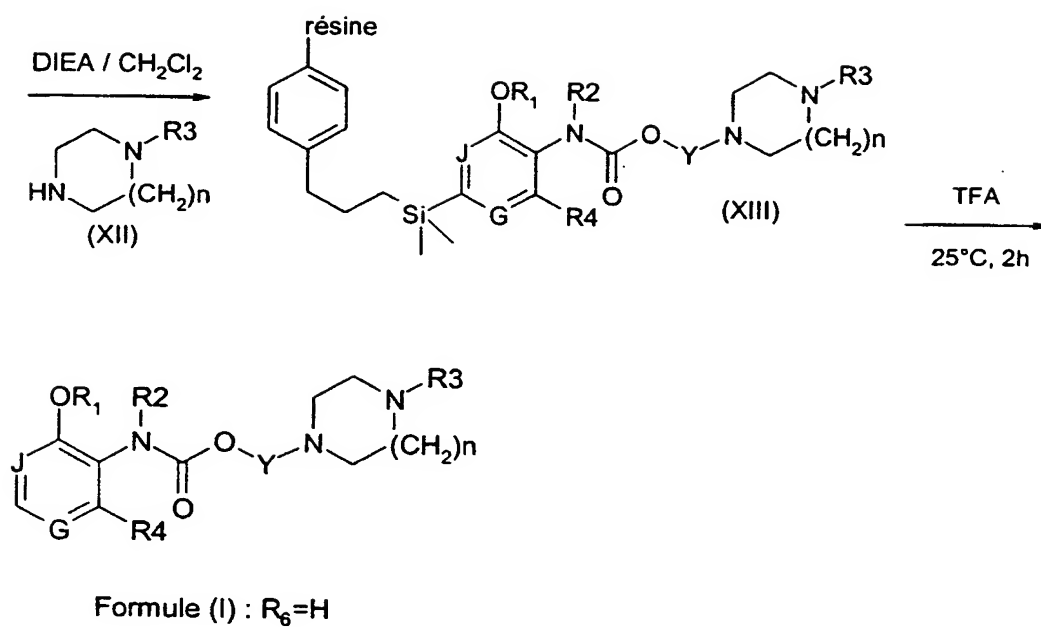


Figure 5 (Suite)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP02/00668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D295/08 C07D403/04 C07D401/04 A61K31/445 A61K31/495
C07D295/14 C07D295/12 C07D213/74 C07D213/79 C07D213/84
C07D237/20 C07D239/42 C07D241/20 C07D285/10 C07D333/42

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 605 896 A (TESTA RODOLFO ET AL) 25 February 1997 (1997-02-25) column 128; example 166 ----- -/-	1, 4, 7, 9-11



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 2002

Date of mailing of the international search report

02/08/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

FR 02/00668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 // (C07D403/04, 241:00, 237:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SEDLAROVA, E. ET AL: "Studies of physicochemical properties of compounds from the group of 1-(4-phenyl-1-piperazinyl)-3-methoxy-2-pro pyl 2- and 3-alkoxyphenylcarbamate esters" retrieved from STN Database accession no. 131:228467 CA XP002172832 abrégé; RNs 243975-55-5, 243975-56-6, 243975-57-7, 243975-58-8 exclus & CESKA A SLOVENSKA FARMACIE (1999), 48(4), 170-174 , 1999,</p> <p>--- -/--</p>	1-18

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 July 2002

Date of mailing of the international search report

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Frelon, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/00668

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CERNUSKOVA, LUCIA ET AL: "3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-2-hydroxy-1-propyl esters of alkoxyphenylcarbamic acids and method for their preparation" retrieved from STN Database accession no. 126:277497 XP002172836 abrégé; RNs 165133-91-5, 165133-92-6, 189011-91-4 exclus & SK 278 216 B (FARMACEUTICKA FAKULTA UK, SLOVAKIA) 3 April 1996 (1996-04-03)</p>	1-18
Y	<p>DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SEGINKO, J. ET AL: "Ca-antagonistic activity of some 1,4-piperazine derivatives" retrieved from STN Database accession no. 123:74205 XP002172839 abrégé; RNs 165133-91-5, 165133-92-6, 165133-93-7 exclus & PHARMAZIE (1995), 50(5), 368-9 ,</p>	1-18
Y	<p>DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CERNUSKOVA, LUCIA ET AL: "3-(4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-2-hydroxy-1-propyl esters of alkoxyphenylcarbamic acids and method for their preparation" retrieved from STN Database accession no. 126:277496 XP002172837 abrégé; RNs 189011-29-8, 189011-30-1, 189011-31-2 exclus & SK 278 217 B (FARMACEUTICKA FAKULTA UK, SLOVAKIA) 3 April 1996 (1996-04-03)</p>	1-18
Y	<p>WO 95 31449 A (SANOFI SA ;MIDY SPA (IT); LANGLOIS MICHEL (FR); GUZZI UMBERTO (IT)) 23 November 1995 (1995-11-23) abstract; examples 6,7,33,34</p>	1-18
Y	<p>WO 93 10742 A (NOVONORDISK AS) 10 June 1993 (1993-06-10) examples 17,18</p>	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor's Legal Application No

FR 02/00668

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 93 20071 A (GLAXO GROUP LTD ;OXFORD ALEXANDER WILLIAM (GB)) 14 October 1993 (1993-10-14) page 9 ---	1-18
Y	EP 0 972 773 A (GLAXO GROUP LTD) 19 January 2000 (2000-01-19) page 6, line 34 ---	1-18
Y	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SOULIER, JEAN-LOUIS ET AL: "Arylcarbamate Derivatives of 1-Piperidineethanol as Potent Ligands for 5-HT ₄ Receptors" retrieved from STN Database accession no. 127:272 XP002172873 abrégé; RN 190181-41-0 & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1997), 40(11), 1755-1761 , ---	1-18
A	DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DUBEY, MRIDULA ET AL: "Derivatives of N-aryl-N-aminopiperazines as potential cardiovascular agents" retrieved from STN Database accession no. 96:28278 XP002172847 abrégé; RN 80402-07-9, 80402-16-0 & POL. J. PHARMACOL. PHARM. (1981), 33(3), 349-57 , ---	1-18
A	WO 93 03725 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 4 March 1993 (1993-03-04) abstract; claims ---	1-18
A	WO 95 25100 A (SANOFI SA) 21 September 1995 (1995-09-21) abstract; claims -----	1-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 92/00668

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5605896	A	25-02-1997	IT 1254469 B	25-09-1995
			US 5474994 A	12-12-1995
			AU 660067 B2	08-06-1995
			AU 3377393 A	26-08-1993
			AU 3629693 A	13-09-1993
			BG 61946 B1	30-10-1998
			BG 98990 A	31-05-1995
			CA 2090156 A1	26-08-1993
			CZ 9402059 A3	15-02-1995
			EE 3177 B1	15-04-1999
			EG 20333 A	31-10-1998
			WO 9317007 A1	02-09-1993
			EP 0558245 A1	01-09-1993
			FI 943876 A	23-08-1994
			HR 930210 A1	30-06-1995
			HU 72448 A2	29-04-1996
			IL 104824 A	22-12-1999
			JP 6009606 A	18-01-1994
			LT 3038 B	25-09-1994
			LV 10099 A , B	10-05-1994
			MX 9300977 A1	01-12-1993
			NO 943140 A	25-08-1994
			NZ 245995 A	27-09-1994
			PL 175556 B1	29-01-1999
			RO 112111 B	30-05-1997
			RU 2128656 C1	10-04-1999
			SG 65570 A1	22-06-1999
			SI 9300094 A	30-09-1993
			SK 100794 A3	12-04-1995
			TW 382628 B	21-02-2000
			US 5403842 A	04-04-1995
			ZA 9301278 A	18-11-1993
			CN 1079738 A , B	22-12-1993
SK 278216	B	10-05-1995	SK 81493 A3	10-05-1995
SK 278217	B	08-03-1995	SK 81593 A3	08-03-1995
WO 9531449	A	23-11-1995	EP 0683161 A1	22-11-1995
			AU 2618995 A	05-12-1995
			WO 9531449 A1	23-11-1995
WO 9310742	A	10-06-1993	AU 672182 B2	26-09-1996
			AU 3081792 A	28-06-1993
			CA 2117304 A1	10-06-1993
			WO 9310742 A2	10-06-1993
			EP 0679085 A1	02-11-1995
			IL 103845 A	18-02-1997
			JP 7502268 T	09-03-1995
			NO 941965 A	26-07-1994
			NZ 245260 A	27-06-1995
			FI 942468 A	26-05-1994
			US 5378714 A	03-01-1995
WO 9320071	A	14-10-1993	AT 188697 T	15-01-2000
			AU 3949793 A	08-11-1993
			CA 2133083 A1	14-10-1993
			CN 1081677 A	09-02-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

FR 02/00668

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9320071	A	CZ 9402368 A3	13-09-1995
		DE 69327583 D1	17-02-2000
		DE 69327583 T2	31-05-2000
		DK 640081 T3	19-06-2000
		WO 9320071 A1	14-10-1993
		EP 0640081 A1	01-03-1995
		EP 0972773 A1	19-01-2000
		ES 2141763 T3	01-04-2000
		FI 944513 A	29-11-1994
		GR 3032877 T3	31-07-2000
		HU 72321 A2	29-04-1996
		JP 3236298 B2	10-12-2001
		JP 7505868 T	29-06-1995
		MX 9301837 A1	28-02-1994
		NO 943631 A	29-11-1994
		NZ 251687 A	21-12-1995
		PT 640081 T	31-05-2000
		SK 116394 A3	12-04-1995
		US 5618827 A	08-04-1997
		ZA 9302306 A	30-09-1994
EP 0972773	A	19-01-2000	EP 0972773 A1
			AT 188697 T
			AU 3949793 A
			CA 2133083 A1
			CN 1081677 A
			CZ 9402368 A3
			DE 69327583 D1
			DE 69327583 T2
			DK 640081 T3
			WO 9320071 A1
			EP 0640081 A1
			ES 2141763 T3
			FI 944513 A
			GR 3032877 T3
			HU 72321 A2
			JP 3236298 B2
			JP 7505868 T
			MX 9301837 A1
			NO 943631 A
			NZ 251687 A
			PT 640081 T
			SK 116394 A3
			US 5618827 A
			ZA 9302306 A
WO 9303725	A	04-03-1993	AU 2435092 A
			AU 5194496 A
			CA 2116024 A1
			EP 0600955 A1
			WO 9303725 A1
			JP 6510283 T
			MX 9204786 A1
			NZ 243993 A
			PT 100785 A
			ZA 9206208 A
			AP 373 A
			AT 182591 T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00668

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9303725	A		AU	668102 B2	26-04-1996
			AU	2541892 A	05-04-1993
			AU	691430 B2	14-05-1998
			AU	6073596 A	03-10-1996
			BR	9206599 A	08-11-1994
			CA	2118812 A1	18-03-1993
			CN	1073173 A , B	16-06-1993
			CZ	9400560 A3	13-07-1994
			DE	69229674 D1	02-09-1999
			DE	69229674 T2	06-04-2000
			DK	604494 T3	29-11-1999
			EP	0604494 A1	06-07-1994
			ES	2135414 T3	01-11-1999
			FI	941178 A	11-03-1994
			WO	9305038 A1	18-03-1993
			GR	3031462 T3	31-01-2000
			HU	70154 A2	28-09-1995
			IL	103138 A	09-05-1999
			JP	6510537 T	24-11-1994
			JP	3294611 B2	24-06-2002
			MX	9205204 A1	31-01-1994
			NO	940874 A	11-03-1994
			NZ	244282 A	28-08-1995
			PT	100855 A , B	30-11-1993
			RU	2124512 C1	10-01-1999
			SG	49153 A1	18-05-1998
			SK	30294 A3	07-12-1994
			US	5580885 A	03-12-1996
WO 9525100	A	21-09-1995	FR	2717174 A1	15-09-1995
			AU	2075295 A	03-10-1995
			WO	9525100 A1	21-09-1995

RAPPORT RECHERCHE INTERNATIONALE

Donnée Internationale No
FR 02/00668

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7	C07D295/08	C07D403/04	C07D401/04	A61K31/445	A61K31/495
	C07D295/14	C07D295/12	C07D213/74	C07D213/79	C07D213/84
	C07D237/20	C07D239/42	C07D241/20	C07D285/10	C07D333/42

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07D A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>US 5 605 896 A (TESTA RODOLFO ET AL)</p> <p>25 février 1997 (1997-02-25)</p> <p>colonne 128; exemple 166</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	<p>1,4,7,</p> <p>9-11</p>

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

02/08/2002

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Union internationale No
PCT/FR 00668

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 // (C07D403/04, 241:00, 237:00)

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SEDLAROVA, E. ET AL: "Studies of physicochemical properties of compounds from the group of 1-(4-phenyl-1-piperaziny)-3-methoxy-2-pro pyl 2- and 3-alkoxyphenylcarbamate esters" retrieved from STN Database accession no. 131:228467 CA XP002172832 abrégé; RNs 243975-55-5, 243975-56-6, 243975-57-7, 243975-58-8 exclus & CESKA A SLOVENSKA FARMACIE (1999), 48(4), 170-174 , 1999,</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	1-18

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

25 juillet 2002

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Frelon, D

RAPPORT RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Internationale No

FR 02/00668

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CERNUSKOVA, LUCIA ET AL: "3-(4-Phenyl-1-piperazinyl)-2-hydroxy-1-propyl esters of alkoxyphenylcarbamic acids and method for their preparation" retrieved from STN Database accession no. 126:277497 XP002172836 abrégé; RNs 165133-91-5, 165133-92-6, 189011-91-4 exclus & SK 278 216 B (FARMACEUTICKA FAKULTA UK, SLOVAKIA) 3 avril 1996 (1996-04-03)</p>	1-18
Y	<p>DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SEGINKO, J. ET AL: "Ca-antagonistic activity of some 1,4-piperazine derivatives" retrieved from STN Database accession no. 123:74205 XP002172839 abrégé; RNs 165133-91-5, 165133-92-6, 165133-93-7 exclus & PHARMAZIE (1995), 50(5), 368-9 ,</p>	1-18
Y	<p>DATABASE CHEMABS 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; CERNUSKOVA, LUCIA ET AL: "3-(4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl)-2-hydroxy-1-propyl esters of alkoxyphenylcarbamic acids and method for their preparation" retrieved from STN Database accession no. 126:277496 XP002172837 abrégé; RNs 189011-29-8, 189011-30-1, 189011-31-2 exclus & SK 278 217 B (FARMACEUTICKA FAKULTA UK, SLOVAKIA) 3 avril 1996 (1996-04-03)</p>	1-18
Y	<p>WO 95 31449 A (SANOFI SA ;MIDY SPA (IT); LANGLOIS MICHEL (FR); GUZZI UMBERTO (IT)) 23 novembre 1995 (1995-11-23) abrégé; exemples 6,7,33,34</p>	1-18
Y	<p>WO 93 10742 A (NOVONORDISK AS) 10 juin 1993 (1993-06-10) exemples 17,18</p>	1-18

-/--

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Di - de Internationale No

PCT/FR 92/00668

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	WO 93 20071 A (GLAXO GROUP LTD ; OXFORD ALEXANDER WILLIAM (GB)) 14 octobre 1993 (1993-10-14) page 9 ---	1-18
Y	EP 0 972 773 A (GLAXO GROUP LTD) 19 janvier 2000 (2000-01-19) page 6, ligne 34 ---	1-18
Y	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; SOULIER, JEAN-LOUIS ET AL: "Arylcarbamate Derivatives of 1-Piperidineethanol as Potent Ligands for 5-HT ₄ Receptors" retrieved from STN Database accession no. 127:272 XP002172873 abrégé; RN 190181-41-0 & JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY (1997), 40(11), 1755-1761 , ---	1-18
A	DATABASE CA 'en ligne! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; DUBEY, MRIDULA ET AL: "Derivatives of N-aryl-N-aminopiperazines as potential cardiovascular agents" retrieved from STN Database accession no. 96:28278 XP002172847 abrégé; RN 80402-07-9, 80402-16-0 & POL. J. PHARMACOL. PHARM. (1981), 33(3), 349-57 , ---	1-18
A	WO 93 03725 A (SMITHKLINE BEECHAM PLC) 4 mars 1993 (1993-03-04) abrégé; revendications ---	1-18
A	WO 95 25100 A (SANOFI SA) 21 septembre 1995 (1995-09-21) abrégé; revendications -----	1-18

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De l'Organisation Mondiale de l'Intellectuel No

FR 02/00668

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 5605896	A	25-02-1997	IT 1254469 B	25-09-1995
			US 5474994 A	12-12-1995
			AU 660067 B2	08-06-1995
			AU 3377393 A	26-08-1993
			AU 3629693 A	13-09-1993
			BG 61946 B1	30-10-1998
			BG 98990 A	31-05-1995
			CA 2090156 A1	26-08-1993
			CZ 9402059 A3	15-02-1995
			EE 3177 B1	15-04-1999
			EG 20333 A	31-10-1998
			WO 9317007 A1	02-09-1993
			EP 0558245 A1	01-09-1993
			FI 943876 A	23-08-1994
			HR 930210 A1	30-06-1995
			HU 72448 A2	29-04-1996
			IL 104824 A	22-12-1999
			JP 6009606 A	18-01-1994
			LT 3038 B	25-09-1994
			LV 10099 A ,B	10-05-1994
			MX 9300977 A1	01-12-1993
			NO 943140 A	25-08-1994
			NZ 245995 A	27-09-1994
			PL 175556 B1	29-01-1999
			RO 112111 B	30-05-1997
			RU 2128656 C1	10-04-1999
			SG 65570 A1	22-06-1999
			SI 9300094 A	30-09-1993
			SK 100794 A3	12-04-1995
			TW 382628 B	21-02-2000
			US 5403842 A	04-04-1995
			ZA 9301278 A	18-11-1993
			CN 1079738 A ,B	22-12-1993
SK 278216	B	10-05-1995	SK 81493 A3	10-05-1995
SK 278217	B	08-03-1995	SK 81593 A3	08-03-1995
WO 9531449	A	23-11-1995	EP 0683161 A1	22-11-1995
			AU 2618995 A	05-12-1995
			WO 9531449 A1	23-11-1995
WO 9310742	A	10-06-1993	AU 672182 B2	26-09-1996
			AU 3081792 A	28-06-1993
			CA 2117304 A1	10-06-1993
			WO 9310742 A2	10-06-1993
			EP 0679085 A1	02-11-1995
			IL 103845 A	18-02-1997
			JP 7502268 T	09-03-1995
			NO 941965 A	26-07-1994
			NZ 245260 A	27-06-1995
			FI 942468 A	26-05-1994
			US 5378714 A	03-01-1995
WO 9320071	A	14-10-1993	AT 188697 T	15-01-2000
			AU 3949793 A	08-11-1993
			CA 2133083 A1	14-10-1993
			CN 1081677 A	09-02-1994

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

De l'Organisation internationale No
PCT/FR/93/00668

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9320071	A		CZ 9402368 A3	13-09-1995
			DE 69327583 D1	17-02-2000
			DE 69327583 T2	31-05-2000
			DK 640081 T3	19-06-2000
			WO 9320071 A1	14-10-1993
			EP 0640081 A1	01-03-1995
			EP 0972773 A1	19-01-2000
			ES 2141763 T3	01-04-2000
			FI 944513 A	29-11-1994
			GR 3032877 T3	31-07-2000
			HU 72321 A2	29-04-1996
			JP 3236298 B2	10-12-2001
			JP 7505868 T	29-06-1995
			MX 9301837 A1	28-02-1994
			NO 943631 A	29-11-1994
			NZ 251687 A	21-12-1995
			PT 640081 T	31-05-2000
			SK 116394 A3	12-04-1995
			US 5618827 A	08-04-1997
			ZA 9302306 A	30-09-1994
EP 0972773	A	19-01-2000	EP 0972773 A1	19-01-2000
			AT 188697 T	15-01-2000
			AU 3949793 A	08-11-1993
			CA 2133083 A1	14-10-1993
			CN 1081677 A	09-02-1994
			CZ 9402368 A3	13-09-1995
			DE 69327583 D1	17-02-2000
			DE 69327583 T2	31-05-2000
			DK 640081 T3	19-06-2000
			WO 9320071 A1	14-10-1993
			EP 0640081 A1	01-03-1995
			ES 2141763 T3	01-04-2000
			FI 944513 A	29-11-1994
			GR 3032877 T3	31-07-2000
			HU 72321 A2	29-04-1996
			JP 3236298 B2	10-12-2001
			JP 7505868 T	29-06-1995
			MX 9301837 A1	28-02-1994
			NO 943631 A	29-11-1994
			NZ 251687 A	21-12-1995
			PT 640081 T	31-05-2000
			SK 116394 A3	12-04-1995
			US 5618827 A	08-04-1997
			ZA 9302306 A	30-09-1994
WO 9303725	A	04-03-1993	AU 2435092 A	16-03-1993
			AU 5194496 A	18-07-1996
			CA 2116024 A1	04-03-1993
			EP 0600955 A1	15-06-1994
			WO 9303725 A1	04-03-1993
			JP 6510283 T	17-11-1994
			MX 9204786 A1	01-04-1993
			NZ 243993 A	26-10-1994
			PT 100785 A	29-04-1994
			ZA 9206208 A	24-05-1993
			AP 373 A	07-12-1994
			AT 182591 T	15-08-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale No

PCT/R 02/00668

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9303725	A	AU 668102 B2	26-04-1996
		AU 2541892 A	05-04-1993
		AU 691430 B2	14-05-1998
		AU 6073596 A	03-10-1996
		BR 9206599 A	08-11-1994
		CA 2118812 A1	18-03-1993
		CN 1073173 A ,B	16-06-1993
		CZ 9400560 A3	13-07-1994
		DE 69229674 D1	02-09-1999
		DE 69229674 T2	06-04-2000
		DK 604494 T3	29-11-1999
		EP 0604494 A1	06-07-1994
		ES 2135414 T3	01-11-1999
		FI 941178 A	11-03-1994
		WO 9305038 A1	18-03-1993
		GR 3031462 T3	31-01-2000
		HU 70154 A2	28-09-1995
		IL 103138 A	09-05-1999
		JP 6510537 T	24-11-1994
		JP 3294611 B2	24-06-2002
		MX 9205204 A1	31-01-1994
		NO 940874 A	11-03-1994
		NZ 244282 A	28-08-1995
		PT 100855 A ,B	30-11-1993
		RU 2124512 C1	10-01-1999
		SG 49153 A1	18-05-1998
		SK 30294 A3	07-12-1994
		US 5580885 A	03-12-1996
WO 9525100	A	21-09-1995	
		FR 2717174 A1	15-09-1995
		AU 2075295 A	03-10-1995
		WO 9525100 A1	21-09-1995

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
6 septembre 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/068399 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :

C07D 295/08, 403/04.

401/04, A61K 31/445, 31/495, C07D 295/14, 295/12,
213/74, 213/79, 213/84, 237/20, 239/42, 241/20, 285/10,
333/42 // (C07D) 403/04, 241:00, 237:00)

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/00668

(22) Date de dépôt international :

22 février 2002 (22.02.2002)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

01/02431 23 février 2001 (23.02.2001) FR

(71) **Déposants (pour tous les États désignés sauf US) :** CEREP [FR/FR]; 128, rue Danton, F-92506 Rueil Malmaison (FR). **CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE** [FR/FR]; 3, rue Michel Ange, F-75794 Paris Cedex 16 (FR). **INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)** [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75654 Paris Cedex 13 (FR).

(72) **Inventeurs :** et

(75) **Inventeurs/Déposants (pour US seulement) :** NICOLAÏ, Eric [FR/FR]; 16, rue Alexis Bouvier, F-92500 Rueil Malmaison (FR). CURTET, Sophie [FR/FR]; 37, rue Censier, F-75005 Paris (FR). SICSIC, James [FR/FR]; 25, rue Madeleine, F-92160 Antony (FR). LEZOUALC'H, Frank [FR/FR]; 8, allée des Acacias, F-92310 Sevres (FR). FISCHMEISTER, Rodolphe [FR/FR]; 60, route

de Versailles, F-91400 Orsay (FR). LANGLOIS, Michel [FR/FR]; 70, rue du Lycée, F-92330 Sceaux (FR). MAILLET, Magali [FR/FR]; 5, Rue Watteau, F-92400 Courbevoie (FR). LAUNAY, Michèle [FR/FR]; 11, rue Diderot, F-92500 Rueil Malmaison (FR).

(74) **Mandataires :** BECKER, Philippe etc.; Becker et Associés, 35 rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(81) **États désignés (national) :** AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) **États désignés (régional) :** brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

--- relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv) pour US seulement

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale
— avec revendications modifiées

Date de publication des revendications modifiées :

20 février 2003

[Suite sur la page suivante]

(54) **Title:** ARYL CARBAMATE DERIVATIVES, PREPARATION AND USE THEREOF

(54) **Titre :** DERIVES D'ARYLCARBAMATES, PREPARATION ET UTILISATIONS

(57) **Abstract:** The invention relates to novel compounds, the preparation and use, particularly therapeutic, thereof. More specifically, the invention relates to compounds derived from aryl carbamates, the preparation and use thereof, particularly in the field of human and animal health. According to the invention, the compounds are preferably 5-HT₄ serotonergic receptor ligands and can therefore be used in the therapeutic or prophylactic treatment of any disorder involving a 5-HT₄ receptor. The invention also relates to pharmaceutical compositions comprising such compounds, the preparation and use thereof and treatment methods using said compounds.

(57) **Abrégé :** La présente invention concerne de nouveaux composés, leur préparation et leurs utilisations, notamment thérapeutiques. Elle concerne plus particulièrement des composés dérivés d'arylcabamates, leur préparation et leurs utilisations, notamment dans le domaine de la santé humaine ou animale. Les composés selon l'invention sont préférentiellement des ligands des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₄, et sont donc utilisables dans le traitement thérapeutique ou prophylactique de tout désordre impliquant un récepteur 5-HT₄. La présente invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant de tels composés, leur préparation et leurs utilisations, ainsi que des méthodes de traitement utilisant lesdits composés.

WO 02/068399 A1

THIS PAGE BLANK (USPTO)



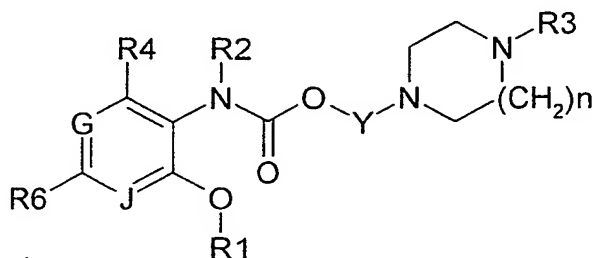
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçu par le Bureau International le 16 Septembre 2002 (16.09.02);
revendication 1 modifiée (1 page)]

1. Composé de formule générale (I) :



Formule (I)

dans laquelle :

- R_1 représente un groupement alkyle inférieur ou arylalkyle inférieur,
- R_2 représente l'atome d'hydrogène ou un groupement alkyle inférieur,
- R_3 représente un groupement aryle ou un hétérocycle, choisi parmi phényle, naphthyle, thiényl, furyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pirazinyl, ce groupement étant éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi halogène, alkoxy, cyano, hydroxy, nitro, alkyl, halogénoalkyl, alkylthio, $-NHR_8$, $-NHCOR_8$, $-NHSO_2R_8$, $-NHCONR_8R_9$,
- Y représente une liaison ou une chaîne alkylène, linéaire ou ramifiée, de 2 à 5 atomes de carbone,
- J représente un groupement C- R_7 ou l'atome d'azote,
- G représente un groupement C- R_5 ou l'atome d'azote,
- R_4 , R_5 , R_6 et R_7 pris individuellement représentent l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe alkoxy, alkylthio, alkylsulfonyl, alkylsulfoxide, trifluorométhyle, nitro, cyano, carboxy, carboxyalkyle, alkylamino ou dialkylamino,
- R_8 et R_9 représentent l'atome d'hydrogène, un groupement aryle ou un groupement alkyle inférieur,
- ou, lorsque G ou J ne sont pas l'atome d'azote, les groupements OR_1 et R_7 et/ou les groupements R_6 et R_7 et/ou les groupements R_6 et R_5 et/ou les groupements R_5 et R_4 peuvent former, pris ensemble avec le noyau aromatique auquel ils sont attachés, un cycle saturé ou non choisi parmi le benzofurane, dihydrobenzofurane, benzodioxane, dihydrobenzopyrane, et benzodioxole,
- n est 1 ou 2,

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)